
PICC Line (peripher inserierte zentralvenöse Katheter)
assoziierte Komplikationen -
eine retrospektive Analyse

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Nina Schmittbüttner
geboren am 10.03.1984 in Lichtenfels (Bayern)

Gutachter

1. Prof. Dr. Ulf Teichgräber, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. Thomas G. Wendt, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Jena
3. PD Dr. Maximilian de Bucourt, Institut für Radiologie, Charité Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 18.12.2015

Meinen Eltern

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AML	akute myeloische Leukämie
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
HR	Hazard Ratio
IDSA	Infectious Diseases Society of America
NPV	negative predictive value
NZR	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PICC	peripherally inserted central catheter
PPV	positive predictive value
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
vs	versus
ZVK	zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	3
2 Einleitung	5
2.1 Katheter / Zugänge.....	5
2.1.1 Venenverweilkanüle	5
2.1.2 Zentraler Venenkatheter (ZVK)	6
2.1.4 Peripherally inserted central catheter (PICC).....	11
2.2 Katheter-assoziierte Infektionen	12
2.3 Inzidenzberechnung	14
3 Fragestellung / Ziele der Arbeit	15
4 Methodik.....	16
4.1 Patienten	16
4.2 PICC-Line-bezogene Charakteristika	19
4.3 Implantation	20
4.4 Primäre und sekundäre Endpunkte	21
4.5 Definitionen.....	22
4.6 Datenerfassung	24
4.7 Statistische Analyse.....	26
5. Ergebnisse	27
5.1 Inzidenzen	27
5.2 Komplikation Infektion.....	28
5.2.1 Diagnose und Infektion	29
5.2.2 Indikation und Infektion	30
5.2.3 Komorbidität und Infektion	30
5.2.4 Laborwerte bei Anlage und Infektion	31
5.2.5 Lumenanzahl und Infektion	36
5.2.6 Zugangsweg und Infektion	36
5.2.7 Verweildauer und Infektion	36
5.3 Komplikation Thrombose	37
5.3.1 Diagnose und Thrombose	37
5.3.2 Indikation und Thrombose.....	37
5.3.3 Zugangsweg und Thrombose	38
5.3.4 Durchmesser und Thrombose.....	38
5.3.5 Verweildauer und Thrombose	38
5.4 Katheterdysfunktionen	39

5.4.1 Dislokation	39
5.4.2 Undurchlässigkeit.....	39
5.5 Anlagebedingte Komplikationen	39
5.5.1 Operateur.....	39
5.5.2 Arterielle Fehlpunktionen und Hämatombildung	40
5.6 Zeiträume bis zur Komplikation	41
6. Diskussion.....	42
6.1 Komplikation Infektion.....	42
6.1.1 Diagnose und Infektion	43
6.1.2 Indikation und Infektion	44
6.1.3 Komorbidität und Komplikationen	45
6.1.4 Laborwerte bei Anlage und Infektion	46
6.1.5 Lumenanzahl und Infektion	47
6.1.6 Zugangsweg und Infektion	47
6.1.7 Verweildauer und Infektion	48
6.2 Komplikation Thrombose	48
6.2.1 Diagnose und Thrombose	49
6.2.2 Indikation und Thrombose.....	50
6.2.3 Zugangsweg und Thrombose	50
6.2.4 Durchmesser und Thrombose.....	50
6.2.5 Verweildauer und Thrombose	50
6.3 Katheterdysfunktionen	51
6.3.1 Dislokation	51
6.3.2 Undurchlässigkeit.....	52
6.4 Anlagebedingte Komplikationen / Operateur	52
7 Schlussfolgerungen.....	54
8 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	56
9 Abbildungsverzeichnis.....	60
10 Tabellenverzeichnis	61
11 Anhang	62
11.1 Lebenslauf.....	62
11.2 Danksagung	64
11.3 Ehrenwörtliche Erklärung	65

1 Zusammenfassung

Einleitung:

Im klinischen Alltag besitzen venöse Kathetersysteme einen essentiellen Stellenwert. Sie sind Voraussetzung für zahlreiche diagnostische und therapeutische Maßnahmen, wie zum Beispiel die Blutentnahme, die Verabreichung von Medikamenten, die Volumentherapie und die parenterale Ernährung. Auch peripher inserierte zentralvenöse Katheter - sogenannte PICC Lines (peripherally inserted central catheter) - finden dafür immer häufiger Anwendung, denn sie bieten im Gegensatz zu anderen zentralvenösen Kathetersystemen einige Vorteile: Ihre Anlage erfolgt peripher und bedarf keiner chirurgischen Intervention. Sie können zudem länger im Gefäß verbleiben als herkömmliche ZVKs und eignen sich außerdem für die ambulante Versorgung. In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass PICC Lines, ebenso wie andere zentrale Venenzugänge, mit Komplikationen behaftet sind. Vor allem katheter-assoziierte Infektionen und Thrombosen stellen dabei die schwerwiegendsten Probleme dar.

Zielsetzung:

In der vorliegenden Arbeit wurden die Inzidenzen von PICC-Line-assoziierten Komplikationen bei Implantation und in der weiteren Anwendung am Universitätsklinikum Jena untersucht. Darüber hinaus wurden Risikofaktoren identifiziert, die mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einhergehen.

Material und Methoden:

Anhand einer retrospektiven Datenanalyse wurden alle PICC-Line-Anlagen im Zeitraum zwischen November 2011 und Dezember 2012 hinsichtlich des Auftretens folgender Komplikationen erfasst: Infektionen (katheter-assoziiert, klinisch, Kathetereintrittsstelle), Thrombosen, Fibrin Sheath, Undurchlässigkeit, Dislokation, Hämatomausbildung und arterielle Fehlpunktion. Anschließend erfolgte die Inzidenzberechnung und statistische Auswertung. Zur Identifikation von Risikofaktoren wurden der Chi-Quadrat-Test sowie der Man-Whitney-U-Test durchgeführt. Cut-Off-Werte für bestimmte Laborparameter wurden mittels ROC-Analyse ermittelt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 170 Patienten mit 203 PICC Lines versorgt. Die Gesamtliegedauer betrug 4.294 Kathetertage. Die Rate für katheter-assoziierte Komplikationen pro 1.000 Kathetertage belief sich auf 2,09. Für klinische Infektionen sowie Infektionen der Kathetereintrittsstelle ergab sich eine Rate von je 2,79. Damit wurde eine Gesamtfektionsrate von 5,82/1.000 Kathetertage festgestellt. Die Thromboserate betrug 1,63/1.000 Kathetertage. Außerdem zeigten sich folgende Raten je 100 Implantationen: Fibrin Sheath 1,97; Undurchlässigkeit 4,93; Dislokation 4,93; Hämatomausbildung 1,48; arterielle Fehlpunktion 1,97.

Als statistisch signifikanter Risikofaktor konnte die zugrunde liegende Diagnose identifiziert werden. Patienten, die an akuter myeloischer Leukämie erkrankt waren, zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko für katheter-assoziierte Infektionen im Gegensatz zu Patienten mit anderen hämatologischen Erkrankungen (21,9% vs. 3,8%, $p=0,024$, $RR=5,8$) oder soliden Tumoren (21,9% vs. 0%, $p<0,0001$, $RR=21,9$). Ebenso ereigneten sich häufiger Infektionen der Kathetereintrittsstelle bei hämatologischer Grunderkrankung: AML vs. solide Tumoren: 15,6% vs. 0,9%, $p=0,002$, $RR=17,3$; Lymphomgruppe vs. solide Tumoren 11,5% vs. 0,9%, $p=0,005$, $RR=12,8$.

Andere signifikante Risikofaktoren waren erniedrigte Leukozyten- ($p=0,048$), Neutrophilen- ($p=0,043$) und Thrombozytenwerte ($p=0,023$) bei Anlage der PICC Line.

Schlussfolgerung:

Die Komplikationsraten von PICC Lines am Universitätsklinikum Jena lagen im Bereich der in der Literatur beschriebenen Raten.

Dabei zeigte sich, dass gerade Hochrisikogruppen wie z.B. Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen. Daher sollte im klinischen Alltag die Indikation zur PICC-Line-Anlage gerade bei hämatologischen Patienten kritisch gestellt werden. Hierbei sollten auch Laborparameter beachtet werden. Zur Ermittlung von Grenzwerten bedarf es jedoch noch weiterer prospektiver Studien.

2 Einleitung

2.1 Katheter / Zugänge

Im klinischen Alltag besitzen venöse Gefäßpunktionen und –katheterisierungen einen essentiellen Stellenwert. Sie sind Voraussetzung für zahlreiche diagnostische und therapeutische Maßnahmen. Dazu gehören beispielsweise die Blutentnahme, die Verabreichung von Medikamenten, die Volumentherapie und die parenterale Ernährung.

Im folgenden Abschnitt werden die gebräuchlichsten venösen Zugänge näher erläutert.

2.1.1 Venenverweilkanüle

Die Venenverweilkanüle (siehe Abb. 1) besteht aus einem dünnen Kunststoffröhrchen, das mit Hilfe einer Stahlkanüle in eine oberflächliche Vene eingebracht wird. Über ein Luer-Lock-Ventil können Infusionen konnektiert werden und über ein zusätzliches Zuspritzventil besteht die Möglichkeit der gleichzeitigen Gabe weiterer Medikamente.

Abbildung 1: Venenverweilkanüle der Firma BBraun Melsungen in den Größen 18 Gauge (grün), 20 Gauge (rosa) und 22 Gauge (blau)



Die Venenverweilkanüle dient der Flüssigkeitstherapie, der intravenösen Medikamentenapplikation sowie der Blutprobenentnahme (Baskett et al. 1995). Im klinischen Alltag findet sie aufgrund ihrer geringen Anschaffungskosten und der leichten Handhabung häufig Anwendung.

Nach Empfehlung (Evidenzklasse 1b) des Robert-Koch-Institutes können Venenverweilkanülen grundsätzlich „so lange liegen bleiben, wie sie klinisch benötigt werden und keine Komplikationszeichen feststellbar sind“ (RKI 2002).

Zu unterscheiden sind einerseits durch das Einbringen der Kanüle bedingte Komplikationen wie etwa die Fehlpunktion, die Ausbildung eines Hämatoms oder die Fehllage der Kanüle, andererseits Spätkomplikationen wie Infektionen und Thrombophlebitiden (Baskett et al. 1995)

2.1.2 Zentraler Venenkatheter (ZVK)

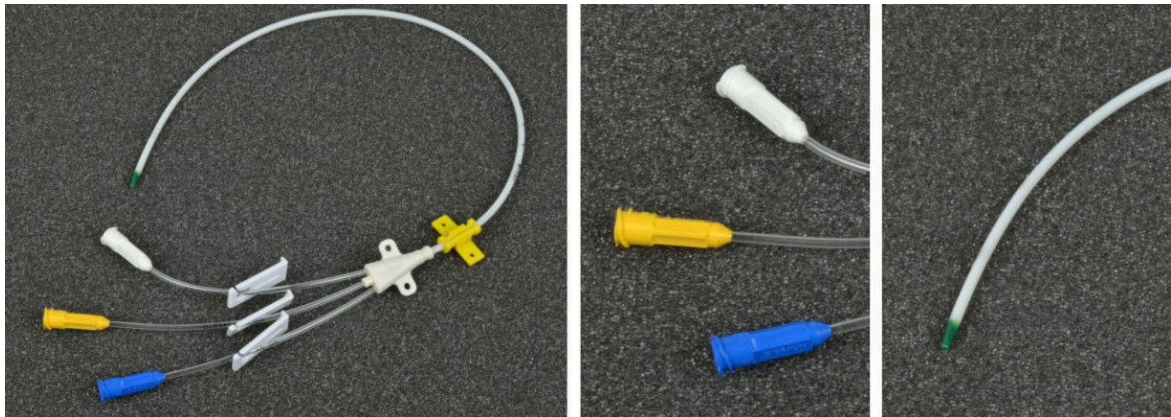
Synonyme: Zentralvenöser Katheter, Zentralvenenkatheter

Der zentrale Venenkatheter, hier in Abbildung 2 dargestellt, ist ein üblicherweise über eine große Vene der oberen Körperhälfte eingeführter, dünner Kunststoffschlauch, dessen Spitze dabei in der Regel bis in die Vena cava superior kurz vor deren Einmündung in den rechten Vorhof vorgeschoben wird (Striebel 2009).

Dies erfolgt mit Hilfe der Seldinger-Technik: Dabei wird die entsprechende Vene mit einer Kanüle punktiert, über die ein Führungsdraht ins Gefäßlumen eingebracht wird. Dieser dient anschließend dem Katheter als Leitstruktur. Der Katheterschlauch kann somit über den Führungsdraht sicher in das Gefäß vorgeschoben werden (Seldinger 1953).

Der Katheter kann bis zu sechs Lumen aufweisen, meist werden jedoch die zwei- bis dreilumigen Zentralvenenkatheter bevorzugt. Somit kann eine parallele Medikamentenapplikation erfolgen, ohne dass Inkompatibilitätsreaktionen zwischen den einzelnen Substanzen auftreten (Reyes et al. 1999, Jaimovich und Rose 1990).

Abbildung 2: Dreilumiger ZVK der Firma BBraun Melsungen



Die häufigsten Punktionsorte sind die Vena jugularis interna, Vena jugularis externa und die Vena subclavia (Baskett et al. 1995). Die Punktion der Vena femoralis findet gehäuft Anwendung in der Notfallmedizin. Im stationären Bereich hat sich dieser Zugangsweg aufgrund erhöhter Komplikationsraten und Infektionsgefahr jedoch nicht bewährt (Teichgräber et al. 2004).

Der Zentralvenenkatheter ermöglicht die Infusion hyperosmolarer / vasoaktiver sowie irriter Substanzen (z.B. Kaliumchlorid), die Messung des zentralen Venendrucks, eine parenterale Ernährung, eine transvenöse Schrittmachertherapie, eine notfallmäßige Hämodialyse oder Hämodilution, Operationen am Schädel in halbsitzender Position und im Notfall die Gabe großer Flüssigkeitsmengen. Zudem werden zentrale Venenkatheter häufig bei schlechten peripheren Venenverhältnissen eingesetzt (Wilhelm et al. 2011).

Die übliche Verweildauer zentraler Venenkatheter beträgt zwischen einer und drei Wochen (Teichgräber 2012).

Ein routinemäßiger Wechsel des ZVK nach bestimmten Zeitintervallen zur Infektionsreduktion hat sich laut Robert-Koch-Institut jedoch nicht bewährt (RKI 2002).

Die Anlage eines zentralvenösen Zugangs ist nicht risikofrei. Es kommt dabei in mehr als 15% der Fälle zu Komplikationen (McGee und Gould 2003). Einerseits handelt es sich dabei um punktionsassoziierte Komplikationen wie etwa arterielle Fehlpunktionen sowie die Ausbildung eines Pneumo- oder Hämatothorax oder eines Hämatoms, andererseits können im späteren Verlauf

Infektionen und thrombotische Ereignisse auftreten.

Durch die ultraschallgestützte Punktion können Komplikationen wie arterielle Fehlpunktionen sowie Pneumo- oder Hämatothoraces reduziert werden (Leung et al. 2006).

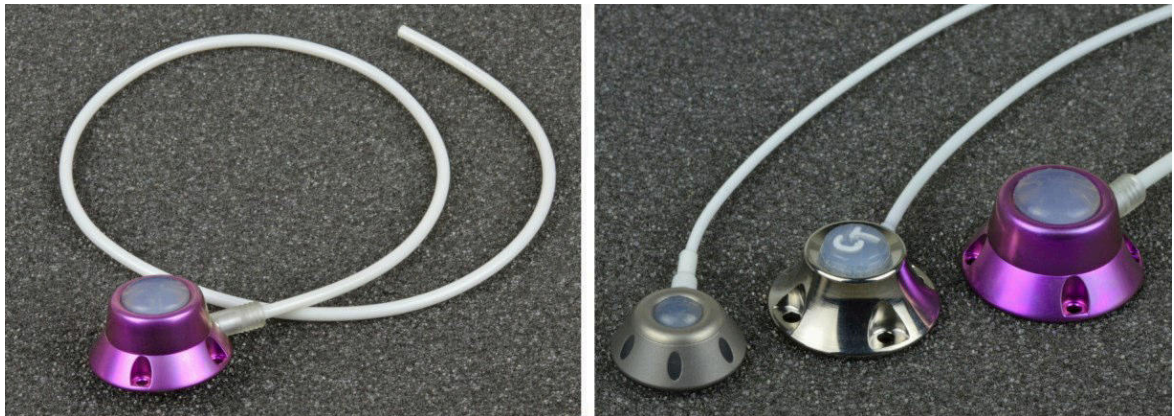
Die Übersichtsarbeit von Szibor-Kriesen et al. berichtet von 5-19% mechanischen, 2-19% infektiösen und 2-26% thrombotischen Komplikationen bei der Anlage eines ZVK, bezogen auf alle Lokalisationen (Vena jugularis interna, Vena subclavia, Vena femoralis) (Szibor-Kriesen et al. 2008).

2.1.3 Portkatheter

Portkatheter (kurz: Ports) sind voll implantierte Langzeitsysteme, die venös und arteriell, aber auch peritoneal, spinal oder peridural eingesetzt werden können (Teichgräber 2012). Im Folgenden wird auf den Einsatz im zentralvenösen Gefäßsystem eingegangen.

Die ins Subkutangewebe eingesetzte Portkammer besteht meist aus Epoxidharz, Polysulfon oder Titan. Sie wird von einer Silikonmembran, die ausschließlich durch nicht-stanzende Nadeln mit Huber-Schliff punktiert werden darf, in Richtung Cutis verschlossen. Ein dünner Silikon- oder Polyurethanschlauch zieht aus der Kammer in die herznahen Gefäße (Uhrig und Fischer 2012). Die Katheterspitze kommt idealerweise am kava-atrialen Übergang zum Liegen. Abbildung 3 zeigt diverse Portsysteme.

**Abbildung 3: Links: Portsystem mit konnektiertem Katheter
Rechts: Größenvergleich unterschiedlicher Portsysteme; das Modell links im Bild eignet sich aufgrund seiner geringen Größe beispielsweise zur Implantation in den Unterarm**



Zugangswege für die Anlage eines Ports sind einerseits die großen Venen des Kopf- und Halsbereichs, die Vena jugularis interna und Vena subclavia, andererseits die peripheren Venen wie die Vena femoralis und die Vena brachialis (Teichgräber 2012). Der Zugang über die Vena femoralis hat sich im stationären Bereich aufgrund erhöhter Komplikationsraten, insbesondere der Infektionsgefahr, jedoch nicht bewährt (Teichgräber et al. 2004).

Zentralvenöse Portkatheter finden vor allem Anwendung in der Hämatologie und Onkologie. Dort dienen sie der Infusion von Zytostatika, Virustatika und Antibiotika, der Substitution von Blutbestandteilen, der parenteralen Ernährung und der Schmerztherapie (Uhrig und Fischer 2012).

Wie das Robert-Koch-Institut meldet, werden in der Literatur durchschnittliche Liegezeiten für Portkatheter von 240 - 315 Tagen angegeben (RKI 2002).

Aufgrund dieser langen Nutzungs- und Verweildauer eignen sie sich daher besonders gut als Langzeitlösung bei intermittierender Nutzung (Teichgräber 2012).

Wie Nagel et al. 2012 in ihrer Umfrage unter Portträgern zeigen konnten, besteht eine hohe Zufriedenheit mit dem Kathetersystem. Dass die alltäglichen Belastungen durch den Port nur gering sind, kann außerdem zur Steigerung der Lebensqualität der Patienten beitragen (Nagel et al. 2012).

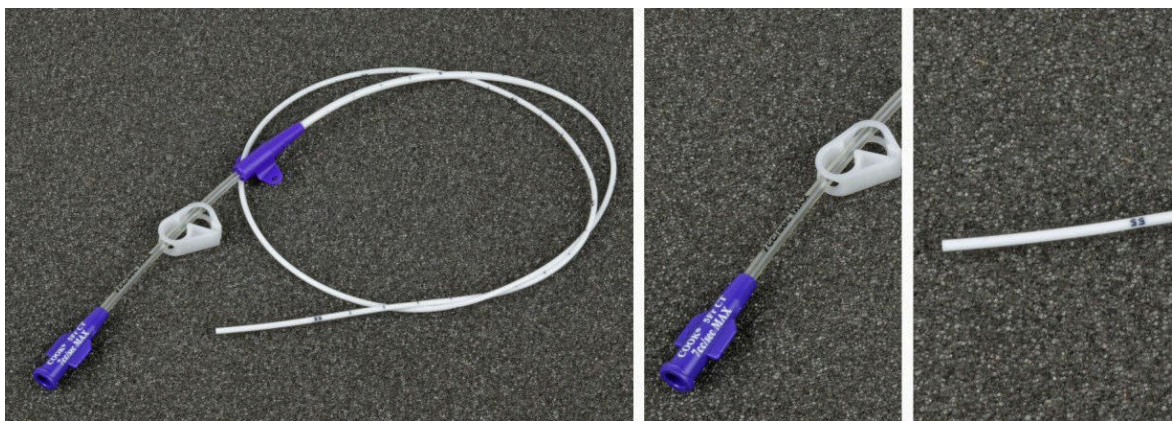
Die häufigsten Komplikationen des Portsystems stellen nach wie vor Infektionen dar. Im weiteren Verlauf kann es zur Ausbildung einer Thrombose oder zur Dislokation des Portkatheters kommen (Teichgräber et al. 2011).

Aber auch die Implantation birgt Risiken für den Patienten, deren Spektrum sich weitestgehend mit dem der ZVK-Anlage deckt. Operationsbedingte Zwischenfälle, wie beispielsweise der Pneumothorax, treten bei routinierten Operateuren jedoch nur in weniger als zwei Prozent der Fälle auf (Teichgräber et al. 2011).

2.1.4 Peripherally inserted central catheter (PICC)

Der PICC-Katheter (siehe Abb. 4), auch PICC Line genannt, gehört zu den zentralvenösen Zugängen. Es handelt sich dabei in ungekürztem Zustand um einen 50 bis 60 cm langen ein- oder mehrlumigen Schlauch aus Silikon oder Polyurethan, der ungetunnelt über eine periphere Vene, meist die Vena basilica oder die Vena brachialis, bis in die obere Hohlvene vorgeschoben wird.

Abbildung 4: Einlumiger PICC-Katheter der Firma COOK



Die Anlage des PICC-Katheters erfolgt in örtlicher Betäubung unter Ultraschall- und Röntgenkontrolle. Zur Implantation wird die Seldinger Technik angewandt. Mittels spezieller selbsthaftender Klebeplatten (z.B. Statlock®) kann der PICC-Katheter auf der Haut fixiert werden, sodass ein Annähen nicht mehr nötig ist (Hans und Gebauer 2011).

PICC Lines eignen sich, wie alle Zentralvenenkatheter, zur Medikamentenapplikation, zur parenteralen Ernährung und zum Volumenersatz (Turcotte et al. 2006, Maki et al. 2006, Vanek 2002, Merrell et al. 1994). PICC-Katheter der neuesten Generation sind darüber hinaus für intravenöse Kontrastmittelgaben geeignet (Teichgräber 2012). Das amerikanische Center for Disease Control and Prevention (CDC) empfiehlt die Anlage einer PICC Line, wenn eine intravenöse Therapie länger als 6 Tage benötigt wird (O'Grady et al. 2011).

Weiterhin wird der PICC-Katheter wegen seiner Verfügbarkeit in geringen French-Größen auch gerne in der Pädiatrie eingesetzt (Hans und Gebauer 2011).

Die PICC Line kann über Monate verbleiben (Rogers et al. 2004). Bei entsprechender Pflege sind Liegezeiten von 6 Monaten und länger beschrieben (RKI 2002).

Daher werden sie nicht nur im stationären Bereich eingesetzt, sondern finden auch in der ambulanten Versorgung immer häufiger Anwendung (Walshe et al. 2002).

Das Spektrum an Komplikationen ähnelt dem der Venenverweilkanüle. Beim Einbringen des Katheters kann es zur Fehlpunktion, zur Ausbildung eines Hämatoms oder zur Fehllage der Kanüle kommen, im späteren Verlauf können Thrombophlebitiden sowie Infektionen entstehen (Leroyer et al. 2013, Ng et al. 1997). Außerdem besteht die Gefahr der Ausbildung einer Thrombose (Chopra et al. 2013).

2.2 Katheter-assoziierte Infektionen

Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen entstehen am häufigsten durch die Anwendung zentraler Venenkatheter (Gastmeier 2007). Die Infektionsrate in Deutschland beläuft sich auf 1,3 bis 2,1 Blutbahninfektionen je 1.000 Kathetertage, was 2010 ca. 6.000 – 10.000 Fällen entspricht (Neusser et al. 2012).

Um von einer gefäßkatheter-assoziierten Infektion sprechen zu können, müssen zum einen klinische und zum anderen mikrobiologische Kriterien erfüllt sein.

Bach und Borneff definieren diese 1996 wie folgt: Charakteristisch ist eine Immunreaktion des Patienten gegen die Mikroorganismen, die den Katheter kolonisieren. Diese kann sich in lokal begrenzten Infektionszeichen oder systemisch generalisierten Symptomen manifestieren. Andere Infektionsherde müssen ausgeschlossen werden. Letztendlich aber kann der Verdacht einer katheter-assoziierten Infektion nur durch den mikrobiologischen Erregernachweis an einem Kathetersegment bestätigt werden. Sonderfälle

ergeben sich durch die katheter-assoziierte Bakteriämie, bei der der pathogene Erreger am Katheter und in der Blutkultur identisch ist und durch die katheter-assoziierte Sepsis, bei welcher außerdem klinische Zeichen einer Sepsis auftreten müssen (Bach und Borneff 1996).

Kürzer fasst sich Gastmeier im Lehrbuch „Intensivmedizin“ von Van Aken, die eine Infektion dann als katheter-assoziiert betrachtet, wenn die Kriterien für eine primäre Sepsis erfüllt sind und der Patient in den letzten 48h vor Auftreten der Symptome einen Gefäßkatheter hatte (Gastmeier 2007).

Zu den häufigsten Erregern einer ZVK-assoziierten Sepsis zählen laut Angaben des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance nosokomialer Infektionen (NZR) mit 37,9% die koagulasen negativen Staphylokokken, gefolgt von den Enterokokken (19,1%) und dem Staphylokokkus aureus (14%). Diese Daten wurden im Rahmen des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) an das NZR gemeldet.

Die Mikroorganismen können prinzipiell über drei verschiedene Mechanismen in den Körper gelangen: 1. Die extraluminale Kolonisation erfolgt durch das Eindringen von Hautkeimen über die Einstichstelle. 2. Die Bakterien können an der Außenfläche des Katheters entlang des Subkutangewebes bis in die Blutbahn gelangen (Bach und Borneff 1996). 3. Kontaminierte Hände und Instrumente verursachen eine direkte Keimübertragung über das Katheteransatzstück. Hierbei spricht man von einer intraluminalen Kolonisation. Dabei besteht außerdem die Möglichkeit der Keimübertragung durch kontaminierte Infusionslösungen oder Medikamentenapplikationen (Bach und Borneff 1996). Die Gefahr der intraluminalen Kolonisation erhöht sich mit längerer Liegedauer des ZVK (Neusser et al. 2012).

Weiterhin können die Erreger, ausgehend von einem entfernt liegenden Infektionsherd, im Rahmen einer Bakteriämie die Oberfläche des Katheters durch hämatogene Streuung besiedeln (Bach und Borneff 1996).

2.3 Inzidenzberechnung

Die ZVK-assoziierte Infektionsrate entspricht der Anzahl aller ZVK-assoziierten Infektionen pro 1.000 Kathetertagen (Dreesen et al. 2012) und kann folgendermaßen berechnet werden:

$$\frac{\text{Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen bei Patienten mit ZVK} \times 1.000}{\text{alle ZVK-Tage}}$$

Diese Berechnung ermöglicht beispielsweise einen Vergleich mit den Referenzdaten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS). Somit kann sowohl ein Vergleich der Daten einzelner Intensivstationen als auch ein Vergleich der Daten innerhalb einer Station zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfinden. Dadurch lassen sich bestehende Hygienestandards transparent darstellen und es können gegebenenfalls Maßnahmen zur Reduktion der gefäßkatheter-assoziierten Infektionen eingeleitet werden. Außerdem können mithilfe von Inzidenzraten die Effekte dieser Maßnahmen beobachtet und gemessen werden.

3 Fragestellung / Ziele der Arbeit

Dauerhafte zentrale Venenzugänge werden sowohl im stationären als auch im ambulanten klinischen Alltag häufig zur intravenösen Medikamentenapplikation, zur Transfusion von Blutprodukten sowie zur parenteralen Ernährung eingesetzt (Ng et al. 1997). Gerade die chemotherapeutische Behandlung hämatoonkologischer Patienten konnte dadurch deutlich vereinfacht werden (Aw et al. 2012).

In diesem Zusammenhang findet immer öfter auch der Einsatz von PICC-Kathetern Anwendung. Safdar und Maki berichteten 2005, dass in den USA bereits 942.000 solcher Kathetersysteme an amerikanische Gesundheitseinrichtungen verkauft wurden (Safdar und Maki 2005).

Dies liegt einerseits daran, dass sie relativ einfach einzusetzen sind und für den Patienten im täglichen Leben eine geringere Belastung darstellen, andererseits daran, dass sie scheinbar weniger Komplikationen verursachen als konventionelle zentrale Venenkatheter. Gerade in Bezug auf katheter-assoziierte Infektionen haben einige Studien ergeben, dass PICC Lines mit einer geringeren Infektionsrate einhergehen als andere ungetunnelte zentrale Venenkatheter (Bottino et al. 1979, Raad et al. 1993, Merrell et al. 1994, Ryder 1995, O'Grady et al. 2011). Diese Ergebnisse gelten überwiegend für die ambulante medizinische Versorgung.

Safdar und Maki kommen in ihrer 2005 erschienenen Publikation abschließend jedoch zu dem Ergebnis, dass PICC-Katheter ein ähnliches Infektionsrisiko aufweisen wie herkömmliche ZVKs. Sie sind zudem mit einem höheren Risiko für Thrombosen und Dislokationen behaftet als herkömmliche und getunnelte Zentralvenenkatheter (Safdar und Maki 2005).

In der vorliegenden Arbeit sollen die Inzidenzen von PICC-Line-assoziierten Komplikationen bei durchleuchtungsgestützter radiologischer Implantation und in der weiteren Anwendung am Universitätsklinikum Jena untersucht werden. Darüber hinaus sollen Risikofaktoren identifiziert werden, die mit einer erhöhten Gefahr für Komplikationen einhergehen.

4 Methodik

Von Seiten der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Jena bestanden keinerlei Bedenken bezüglich der Studiendurchführung (Bearbeitungsnummer: 3606-11/12).

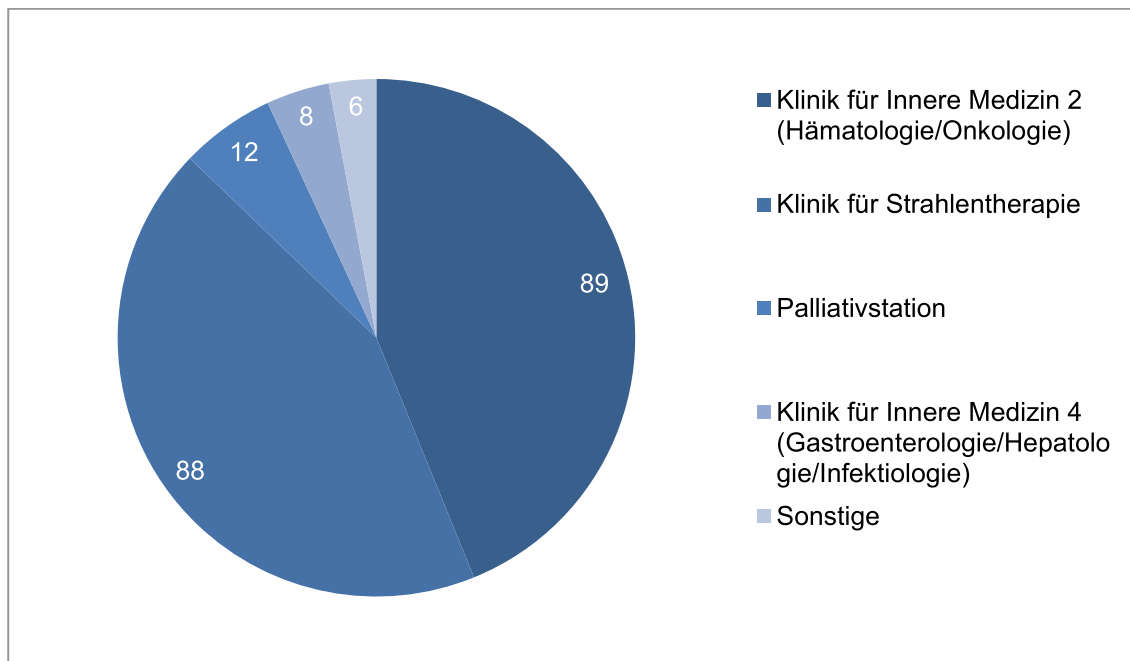
4.1 Patienten

Beim Universitätsklinikum Jena handelt es sich um ein Krankenhaus der Maximalversorgung. Es verfügt über 1324 Planbetten in 26 verschiedenen Kliniken.

Im Zeitraum zwischen November 2011 und September 2012 wurden dort 215 PICC Lines implantiert. 12 Anlagen mussten abgesagt bzw. abgebrochen werden, so dass letztendlich 170 Patienten mit insgesamt 203 PICC Lines versorgt wurden. 28 Patienten erhielten während der Studienphase 2 PICC-Katheter und 5 Patienten wurden jeweils 3 Katheter implantiert. Für die statistische Analyse wurde jeder neu angelegte Katheter separat gezählt. Das bedeutet, dass bei der Berechnung der Inzidenzen und der Komplikationsraten nicht die Anzahl der Patienten, sondern die Anzahl der PICC-Anlagen als grundlegende Größe verwendet wurde.

Die Patientenkohorte teilte sich in 69 Frauen und 101 Männer. Im Durchschnitt waren die Untersuchten 60 ± 14 Jahre alt (Median 60,5), der jüngste Patient war zu Studienbeginn 18, der älteste 89 Jahre. Es wurden alle Patienten unabhängig vom Alter in die Studie eingeschlossen, die im oben genannten Zeitraum eine PICC Line erhalten hatten.

Die Studienpopulation bestand ausschließlich aus elektiven Patienten, die im Vorfeld von verschiedenen Kliniken zur PICC-Line-Anlage in die Radiologie überwiesen wurden. Zu den überweisenden Kliniken gehörten die Strahlenklinik, die Kliniken für Innere Medizin, dabei führend die Abteilung Hämatologie und Onkologie, sowie die chirurgischen Kliniken (Allgemein- und Viszeralchirurgie und Unfallchirurgie) und die Klinik für Urologie. Die Zuweisungsanteile der einzelnen Kliniken werden in Abbildung 5 illustriert.

Abbildung 5: Überweisende Kliniken

Die in Abbildung 5 unter Sonstige zusammengefassten Kliniken teilen sich wie folgt auf: je eine Zuweisung aus der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie sowie aus der Klinik für Unfallchirurgie und je zwei Zuweisungen aus der Klinik für Urologie sowie aus der Klinik für Innere Medizin 1 (Kardiologie/Angiologie/Pneumologie/Internistische Intensivmedizin).

Die Hauptindikationen zur Katheteranlage waren die Applikation von Chemotherapie (158 Fälle), parenterale Ernährung (23 Fälle), schlechte periphere Venenverhältnisse (18 Fälle) sowie die Gabe von Antibiotika und Transfusionen (4 Fälle).

Tabelle 1 fasst die Charakteristika des Studienkollektivs zusammen.

Tabelle 1: Patientenmerkmale

Variable		Wert (n=170)
Alter, Mittelwert \pm SD, [Jahre]		60 \pm 14
Geschlecht	Männer	101
	Frauen	69
Körpergröße, Mittelwert \pm SD, [cm]		169,8 \pm 19,4
Körpergewicht, Mittelwert \pm SD, [kg]		76,5 \pm 21,9
BMI, Mittelwert \pm SD, [kg/m ²]		26 \pm 7
Diagnosen	Lymphome, Myelome, M. Hodgkin	37
	Akute myeloische Leukämie	23
	Solide Tumoren	102
	Sonstige	8
Komorbiditäten	Diabetes mellitus Typ 2	23
	Vorherige Transplantation	13
Laborwerte	Leukopenie (< 4,4 Gpt/l) bei Anlage (n=203)	34
	Thrombopenie (< 115 Gpt/l) bei Anlage (n=203)	60
	CRP > 7,5 mg/l bei Anlage (n=195)	115
	Albumin < 35 g/l bei Anlage (n=75)	51
	Gesamteiweiß < 69 g/l bei Anlage (n=129)	26

In der Tabelle werden im Unterpunkt Diagnosen verschiedene Erkrankungen als „Sonstige“ zusammengefasst, die nicht dem Formenkreis der onkologischen Krankheitsbilder zugeordnet werden können. Dazu zählen je zwei Patienten mit

Morbus Crohn sowie mit Pankreatitis und jeweils ein Patient mit Colitis ulcerosa, mit Malassimilationssyndrom, mit Leberzirrhose bei Hepatitis B Infektion und mit koronarer 2-Gefäßerkrankung.

Aufgrund fehlender Laborwerte (keine Bestimmung zum Zeitpunkt der Katheteranlage durchgeführt) konnte nur in 195 Fällen der CRP-Wert, in nur 75 Fällen der Albuminwert und in nur 129 Fällen der Gesamteiweißwert eruiert werden.

4.2 PICC-Line-bezogene Charakteristika

Von 215 geplanten PICC-Anlagen wurden 12 abgebrochen. Gründe waren u.a. eine kurzfristig Absage (5 Fälle), Stenose oder Thrombose eines wichtigen Gefäßes (2 Fälle), die Wiederherstellung der Durchlässigkeit eines zur Neuanlage geplanten PICCs (1 Fall) oder die Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten (1 Fall). Somit wurden 170 Patienten mit insgesamt 203 PICC Lines versorgt. Daraus ergibt sich im Beobachtungszeitraum bis 31.12.2012 eine Gesamtliegezeit von 4.294 Kathetertagen.

Die durchschnittliche Liegedauer der PICC Lines belief sich auf 44 Tage (Minimum 0 Tage / Maximum 371 Tage). Die geringste Liegedauer mit 0 Tagen entstand dadurch, dass der Patient ausschließlich zur Katheteranlage in die Klinik kam, die Therapie jedoch im ambulanten Bereich durchgeführt wurde und der weitere Verlauf somit nicht mehr nachvollziehbar war.

Weitere die PICC Line betreffende Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: PICC-Merkmale

Variable		Wert (n=203)
Verweildauer	Mittelwert \pm SD [Tage]	44 \pm 44
PICC Anzahl	Eine Zwei Drei	170 28 5
Zugang	Rechts Links	47 156
Lumen	Einlumig Zweilumig Dreilumig	85 105 13
Durchmesser	3 French 5 French 6 French	1 193 9
Indikation	Chemotherapie Parenterale Ernährung Schlechte periphere Venenverhältnisse Antibiotikatherapie / Transfusionen	158 23 18 4
Explantationsgrund	Therapieende Tod Lost to follow-up (mit PICC entlassen) Infektion Thrombose Andere Komplikation Selbstexplantation	110 12 27 24 6 20 4

4.3 Implantation

Die Implantation erfolgte ausschließlich durch Ärzte des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II. Die PICC Lines wurden in der angiographischen Abteilung unter sterilen Bedingungen (Mundschutz, Haube, sterile Handschuhe, Kittel und Abdecktücher) gelegt. Die Hautdesinfektion erfolgte stets mit SoftaSept N® (gefärbt) der Firma BBraun Melsungen. Das Auffinden einer geeigneten Oberarmvene und deren Punktion wurden routinemäßig ultraschallgestützt durchgeführt. Anschließend wurde der Katheter

in Seldinger Technik implantiert. Es wurden ausschließlich Katheter der Firma BARD oder COOK verwendet, die in den Größen 3 French bis 6 French vorhanden waren und maximal 3 Lumen aufwiesen. Die korrekte Lage der Katheterspitze in der Vena cava superior wurde unter Durchleuchtung bestätigt. Die PICC-Katheter wurden mit speziellen Klebeplatten (StatLock®, Firma BARD) fixiert und die Einstichstelle mit einem Transparentverband (Tegaderm®, Firma 3M) geschützt.

Der Verbandwechsel fand in wöchentlichen Abständen auf Station oder im Rahmen der ambulanten medizinischen Versorgung statt.

4.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde das Auftreten einer Infektion angesehen. Dabei wurde zwischen katheter-assoziierten und klinischen Infektionen sowie Infektionen der Kathetereintrittsstelle unterschieden. Die Inzidenzberechnung erfolgte jeweils pro 1.000 Kathetertage.

Die betrachteten sekundären Endpunkte und deren Bezugsgrößen sind in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte und Bezugsgrößen

Sekundärer Endpunkt	Bezugsgröße
Inzidenz Thrombose	n/100 PICC Line Implantationen
Inzidenz Fibrinsheath	n/100 PICC Line Implantationen
Inzidenz Undurchlässigkeit	n/100 PICC Line Implantationen
Inzidenz Dislokation	n/100 PICC Line Implantationen
Inzidenz arterielle Fehlpunktion	n/100 PICC Line Implantationen
Inzidenz Hämatombildung	n/100 PICC Line Implantationen

4.5 Definitionen

Es wurden die folgenden Definitionen verwendet:

(a) Fibrinsheath

Unter einem Fibrinsheath versteht man eine dünne Hülle aus Fibrin, die den Katheter inklusive der Ausflussöffnung intravasal umscheidet und ihn dadurch undurchlässig werden lässt (Suojanen et al. 2000).

(b) Thrombose

Thrombosen wurden anhand der Duplex-sonographischen Untersuchungsbefunde in den elektronischen Patientenakten ermittelt.

(c) Katheter-assoziierte Infektion

Die Einschätzung erfolgte zum einen anhand der Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (IDSA), die erst dann von einer katheter-assoziierten Infektion spricht, wenn zwei Blutproben (eine peripher entnommene und eine über den Katheter abgenommene Blutprobe) denselben Erreger beinhalten oder wenn sich der pathogene Keim in einer peripher entnommenen Blutprobe und an der Katheterspitze nachweisen lässt (Mermel et al. 2009).

Zum anderen wurde die Definition des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) angewandt, das von einer katheter-assoziierten Infektion ausgeht, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

1. Der Patient weist einen pathogenen Erreger in einer oder mehreren abgenommenen Blutkulturen auf, der nicht auf eine andere Infektionsquelle zurückzuführen ist.
2. Der Patient zeigt wenigstens eines der folgenden Infektionszeichen: Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), Schüttelfrost oder Hypotension, die positiven Blutkulturen sind nicht auf eine andere Infektionsquelle zurückzuführen und Keime der Normalflora (*Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp.,

Propionibacterium spp., Koagulase negative Staphylokokken inklusive Staphylococcus epidermidis, Streptokokken der Viridans-Gruppe, Aerococcus spp., Micrococcus spp.) werden in zwei oder mehr Blutkulturen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen wurden, nachgewiesen (Horan et al. 2008).

(d) Vermutete katheter-assoziierte Infektion

Von einer vermuteten katheter-assoziierten Infektion wurde dann ausgegangen, wenn retrospektiv die PICC Line als möglicher Infektfokus identifiziert wurde. Entweder weil der behandelnde Arzt den Verdacht auf eine katheter-assoziierte Infektion gestellt hatte oder aus anderen Gründen, wie negative Blutkulturen, Nicht-Zutreffen der oben genannten Definition der IDSA und CDC oder ausschließlich klinische Infektionszeichen (Fieber unklarer Genese).

(e) Infektion der Kathetereintrittsstelle

Unter einer Infektion der Kathetereintrittsstelle wird eine Rötung, Druckschmerzhaftigkeit, Verhärtung oder Eiteransammlung im Abstand von bis zu 2cm um die Insertionsstelle des Katheters verstanden (McGee und Gould 2003).

Die unterschiedlichen Definitionen wurden verwendet, damit im Nachhinein ein Vergleich mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur möglich ist.

Weiterhin wurde untersucht, ob bestimmte Risikofaktoren (Tabelle 4) dazu beitragen, dass Komplikationen häufiger auftreten.

Tabelle 4: Risikofaktoren

Kategorien	Risikofaktoren
Komorbidität	<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus (Typ 2) - Adipositas (BMI ≥ 30)
Malignitätsbezogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Grunderkrankung - Transplantation (Organe, Stammzellen)
Faktoren bei Katheteranlage	<ul style="list-style-type: none"> - Leukopenie bei Anlage ($< 4,4$ Gpt/l) - Thrombopenie bei Anlage (< 115 Gpt/l) - Neutropenie bei Anlage ($< 1,5$ Gpt/l) - erhöhtes CRP bei Anlage ($> 7,5$ mg/l) - erniedrigtes Albumin bei Anlage (< 35 g/l) - erniedrigtes Gesamteiweiß bei Anlage (< 69 g/l) - Indikation - Operateur
PICC-Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> - Verweildauer [Tage] - Lumenanzahl (ein-, zwei-, dreilumig) - Durchmesser [French] - Zugangsseite (rechter Arm; linker Arm)

4.6 Datenerfassung

Die Patientendaten wurden aus dem Verwaltungsprogramm SAP und der institutseigenen Software Lorenzo Radcenter sowie aus Papierakten identifiziert. In einigen Fällen war es nötig, persönlich mit den Patienten oder ihren unmittelbaren Angehörigen zu sprechen. Dabei wurde ausschließlich nach dem Explantationsdatum des PICC-Katheters gefragt.

Die Laborwerte wurden der hausinternen Software Lauris entnommen.

Folgende Parameter wurden aus den Patientendaten bestimmt und dokumentiert:

- Geschlecht
- Alter [Jahre]
- Größe [cm]
- Gewicht [kg]
- BMI [kg/m²]
- Implantations- und Explantationsdatum der PICC Line
- Zugangsweg (rechts/links)
- Operateur
- Herstellerfirma (COOK, BARD)
- Lot-Nummer
- Lumenanzahl (ein-, zwei-, dreilumig)
- Durchmesser der PICC Line [French]
- Haupt-/Nebendiagnosen
- Indikation für PICC-Line- Anlage
- Laborwerte (Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten, CRP, Albumin, Gesamteiweiß) bei Anlage und ggf. bei Komplikation
- Komplikationen
- Datum der Komplikation
- Im Falle einer PICC-assoziierten Infektion wurden jeweils die mikrobiologischen Ergebnisse (Blutkulturen, Keimnachweis an Katheterspitze) und andere Infektionszeichen (Fieber, Tachykardie) dokumentiert

Zur Erfassung der Kathetertage wurden einerseits die elektronischen sowie konventionellen Akten der Patienten studiert, andererseits wurde das Explantationsdatum direkt von den Patienten erfragt. Weiterhin wurden Röntgenaufnahmen zur Bestimmung der Katheterexplantation herangezogen. Konnte das Datum der Entfernung trotz all dieser Maßnahmen nicht herausgefunden werden, wurde zur Berechnung der Kathetertage das

Entlassungsdatum des Patienten herangezogen.

Die Entscheidung, ob eine Infektion vorlag oder nicht, wurde durch die Zusammenschau verschiedener Parameter getroffen. Dazu zählten die dokumentierten Befunde in elektronischen und konventionellen Akten, mikrobiologische Befunde (Blutkulturen, Keimnachweis an Katheterspitze) und Laborwerte. Anschließend erfolgte in Zusammenarbeit mit einem Oberarzt des Zentrums für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene des Universitätsklinikum Jena für jeden Patienten eine individuelle Beurteilung dieser Befunde.

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel Datenbank gesammelt und anschließend zur weiteren Auswertung in das Statistikprogramm SPSS® Version 21 übertragen.

4.7 Statistische Analyse

Im Anschluss an die Datenerhebung erfolgte die statistische Auswertung mit Hilfe des Statistik-Software-Pakets SPSS® Version 21.

Zur Analyse der Einflüsse potentieller Risikofaktoren wurden der exakte Test nach Fischer sowie der Man-Whitney-U-Test angewandt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde dann angenommen, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ betrug.

Die ROC-Analyse wurde zur Ermittlung von Laborgrenzwerten herangezogen. Positive und negative prädiktive Werte wurden mit Hilfe von Kreuztabellen bestimmt.

Bei Daten, die eine Normalverteilung aufwiesen, wurden jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichung bestimmt. Für Daten, die ungleich verteilt waren, wurden der Median sowie der Interquartilabstand angegeben.

Alle Patientendaten wurden anonymisiert ausgewertet.

5. Ergebnisse

5.1 Inzidenzen

Tabelle 5 fasst die Anzahl der unterschiedlichen Komplikationen zusammen und beschreibt Inzidenzen sowie Konfidenzintervalle.

Tabelle 5: Inzidenzenberechnung der verschiedenen Komplikationen

Komplikation	Anzahl	Inzidenz / 100 PICCs	95%- Konfidenzintervall
Infektion (IDSA/CDC)	9	4,433	(2,047-8,250)
Klinische Infektion	12	5,911	(3,091-10,099)
Infektion Eintrittsstelle	12	5,911	(3,091-10,099)
Thrombose	7	3,448	(1,397-6,976)
Fibrinsheath	4	1,970	(0,539-4,969)
Undurchlässigkeit	10	4,926	(2,387-8,873)
Dislokation	10	4,926	(2,387-8,873)
Arterielle Fehlpunktion	3	1,478	(0,305-4,258)
Hämatom	4	1,970	(0,539-4,969)

Damit belaufen sich die Rate der katheter-assoziierten Infektionen auf 2,09/1.000 Kathetertage (9 Fälle/4.294 Kathetertage) und die Rate der klinischen Infektionen sowie der Infektionen der Kathetereintrittsstelle jeweils auf 2,79/1.000 Kathetertage (je 12 Fälle/4.294 Kathetertage).

Insgesamt ergibt sich somit eine Gesamtfektionsrate von 5,82/1.000 Kathetertage (25 Fälle/4.294 Kathetertage).

Diese beinhaltet nur 25 Gesamtereignisse, da in 8 Fällen Patienten sowohl eine katheter-assoziierte Infektion bzw. eine klinische Infektion, als auch gleichzeitig eine Infektion der Kathetereintrittsstelle erlitten haben. Ein gemeinsames Auftreten einer katheter-assoziierten Infektion und einer Infektion der Kathetereintrittsstelle wurde dreimal beobachtet. Eine klinische Infektion verbunden mit einer Infektion der Kathetereintrittsstelle konnte in fünf Fällen ermittelt werden. Zur Berechnung der Gesamtfektionsrate wurde jedoch nur eines dieser Ereignisse gezählt.

5.2 Komplikation Infektion

Die Entscheidung, ob eine katheter-assoziierte Infektion vorlag oder nicht, erfolgte anhand der Kriterien der amerikanischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten (IDSA) sowie des Centers of Disease Control and Prevention (CDC).

In neun Fällen konnte eine eindeutige katheter-assoziierte Infektion festgestellt werden.

Dabei erfüllten vier Fälle sowohl die CDC Richtlinien als auch die IDSA Kriterien. In zwei Fällen wurden ausschließlich die CDC und in drei Fällen die IDSA Definitionen bestätigt.

Die aus Blutkulturen oder nach Explantation an der Katheterspitze nachgewiesenen Mikroorganismen waren, in jeweils zwei Fällen: *Staphylokokkus aureus*, *Staphylokokkus epidermidis* und *Streptokokkus mitis* sowie in jeweils einem Fall: *Streptokokkus oralis*, *Escherichia coli* und *Rothia mucilaginosa*.

12 Patienten wiesen klinisch eindeutige Hinweise auf eine Infektion auf, die jedoch weder die Definition der IDSA noch die des CDC erfüllten (klinische Infektion), und in ebenfalls 12 Fällen waren Infektionen der Insertionsstelle aufgetreten.

Die Infektionen der Kathetereintrittsstelle waren in 3 Fällen mit einer katheter-assoziierten Infektion und in 5 Fällen mit einer klinischen Infektion kombiniert. Nur in 4 Fällen lag eine alleinige Infektion der Eintrittsstelle vor.

5.2.1 Diagnose und Infektion

Die zahlreichen Diagnosen wurden, wie in Tabelle 6 dargestellt, zur besseren Auswertung in vier Gruppen eingeteilt:

Tabelle 6: Gruppeneinteilung nach Diagnose

Gruppe	Diagnose	Anzahl der Infektionen (IDSA/CDC)	Anzahl der klinischen Infektionen	Anzahl der Infektionen der Eintrittsstelle
1	Lymphom, Myelom, Morbus Hodgkin, aplastische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen	2 (3,8%*)	4 (7,7%*)	6 (11,5%*)
2	Akute myeloische Leukämie	7 (21,9%*)	4 (12,5%*)	5 (15,6%*)
3	Solide Tumoren	0	4 (3,6%*)	1 (0,9%*)
4	Gastrointestinale Erkrankungen und Sonstige	0	0	0

*Prozentwerte gelten innerhalb der einzelnen Gruppe

Bei der Berechnung der katheter-assoziierten Infektionsraten für die einzelnen Diagnosegruppen stellte sich heraus, dass akute myeloische Leukämien signifikant höhere Infektionsraten, verglichen mit Gruppe 1 (21,9% vs. 3,8%, $p=0,024$, $RR=5,8$) und Gruppe 3 (21,9% vs. 0%, $p=0,000$, $RR=21,9$), zeigten. Im Vergleich mit Gruppe 4 konnte kein signifikanter Unterschied belegt werden.

Bei den klinisch vermuteten Infektionen hingegen bestätigte sich der Einfluss der Diagnose nicht.

Im Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren traten Infektionen der Insertionsstelle wiederum signifikant häufiger bei Patienten der Gruppe der akuten myeloischen Leukämien (15,6% vs. 0,9%, $p=0,002$, $RR=17,3$) und der Lymphomgruppe (11,5% vs. 0,9%, $p=0,005$, $RR=12,8$) auf.

5.2.2 Indikation und Infektion

Zur Erfassung des Risikofaktors *Indikation* wurden vier Gruppen gebildet, die in Tabelle 7 dargestellt sind.

Tabelle 7: Gruppeneinteilung nach Indikationen

Gruppe	Indikation	Anzahl der Infektionen (IDSA/CDC)	Anzahl der klinischen Infektionen	Anzahl der Infektionen der Eintrittsstelle
1	(Radio-) Chemotherapie	9	10	11
2	Parenterale Ernährung	0	1	0
3	Schlechter peripherer Venenstatus	0	0	0
4	Antibiotikatherapie/ Transfusionen	0	1	1

Die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang von Indikation und der Ausbildung einer Katheterinfektion. Auffallend ist jedoch, dass alle Infektionen gehäuft bei Patienten aufgetreten sind, die den PICC-Katheter zur Applikation von Chemotherapeutika erhalten haben.

5.2.3 Komorbidität und Infektion

(a) Adipositas

33 von 170 Patienten (oder 36 von 201 Fällen) wiesen einen Body Mass Index von 30 oder höher auf. Davon ereignete sich nur in zwei Fällen (5,6%) eine Infektion nach IDSA / CDC-Kriterien. Dreimal (8,3%) kam es zu einer klinischen Infektion und viermal (11,1%) zu einer Infektion der Kathetereintrittsstelle. In nur einem Fall (2,8%) entwickelte sich eine Thrombose.

Im Rahmen der statistischen Analyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Entstehung von Infektionen oder Thrombosen.

(b) Diabetes mellitus Typ 2

Von 170 Patienten waren 23 an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt.

Eine katheter-assoziierte Infektion trat innerhalb der Diabetesgruppe zweimal auf (7,4%). In ebenfalls jeweils zwei Fällen (3,7%) zeigte sich eine klinische Infektion. Thrombosen ereigneten sich nicht.

Ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und einem gehäuften Auftreten von Infektionen oder Thrombosen konnte in der Studienpopulation nicht gezeigt werden.

(c) Stammzelltransplantation

In 17 Fällen hatten die Patienten im Vorfeld eine Stammzelltransplantation erhalten.

Von diesen bildeten zwei eine Infektion (11,8%), zwei eine klinische Infektion (11,8%) und drei eine Infektion der Insertionsstelle (17,6%) aus. In zwei Fällen kam es zur Thrombose (11,8%).

Auch diese Komorbidität erwies sich nicht als Risikofaktor für erhöhte Komplikationsraten hinsichtlich höherer Infektions- und Thromboseraten.

5.2.4 Laborwerte bei Anlage und Infektion

Um feststellen zu können, ob Patienten mit pathologischen Laborwerten bei Anlage im Folgenden mehr Infektionen aufweisen, wurden jeweils die Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen sowie die Laborparameter CRP, Albumin und Gesamteiweiß dokumentiert.

Anschließend erfolgte die statistische Analyse mittels Man-Whitney-U-Test und bei nachgewiesener Signifikanz die Erstellung einer ROC-Kurve zur Ermittlung von Cut-Off-Werten für die Implantation sowie der positiven und negativen prädiktiven Werte anhand von Kreuztabellen.

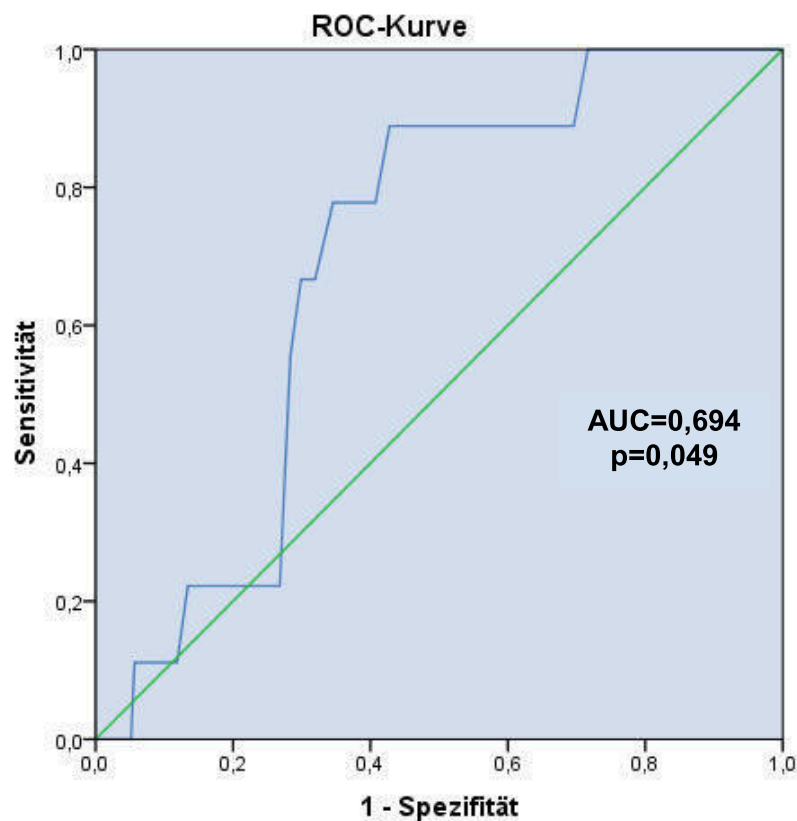
(a) Leukozyten

Die Leukozytenzahl bei Anlage betrug im Median 6,8 Gpt/l (Minimum: 0,2 Gpt/l; Maximum 106,3 Gpt/l) mit einem Interquartilbereich von 3,5 Gpt/l.

Der Man-Whitney-U-Tests zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Leukozytenzahl und einem erhöhten Infektionsrisiko ($p=0,048$).

Zur Ermittlung eines Grenzwertes für die Anlage einer PICC Line wurde eine ROC-Analyse durchgeführt (siehe Abbildung 5) und mit Hilfe des Youliden-Index der Wert herausgesucht, der die besten Eigenschaften bezüglich Sensibilität und Spezifität aufweist, d.h. bei dem die Summe aus Sensitivität und Spezifität am größten ist.

Abbildung 6: ROC-Analyse für Leukozyten



Für die Anzahl der Leukozyten stellte sich dabei ein Cut-off-Wert von 6,35 Gpt/l (Sensitivität=89%, Spezifität=57%) als geeignet heraus.

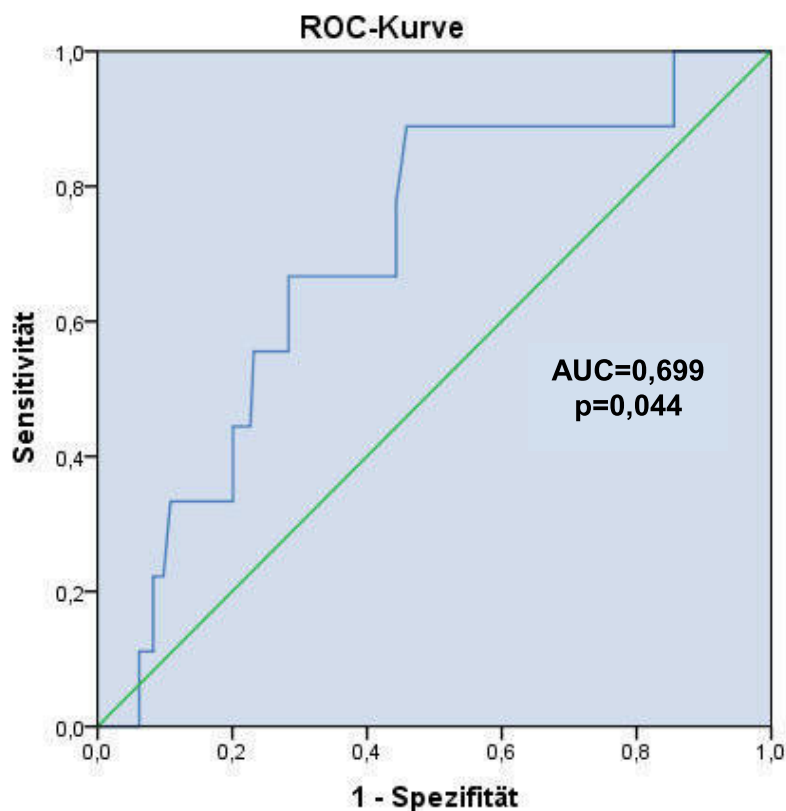
Der positive prädiktive Wert (PPV) belief sich auf 8,8%, der negative prädiktive Wert (NPV) auf 99,1%.

(b) Thrombozyten

Bei Implantation der PICC Line zeigten die Patienten Thrombozytenwerte mit einem Median von 210 Gpt/l (Minimum: 5 Gpt/l; Maximum 755 Gpt/l) und einem Interquartilbereich von 185 Gpt/l.

Die statistische Analyse mit Hilfe des Man-Whitney-U-Tests ergab einen signifikanten Zusammenhang ($p=0,043$) zwischen dem Auftreten einer Infektion und dem Thrombozytenwert.

Abbildung 7: ROC-Analyse für Thrombozyten



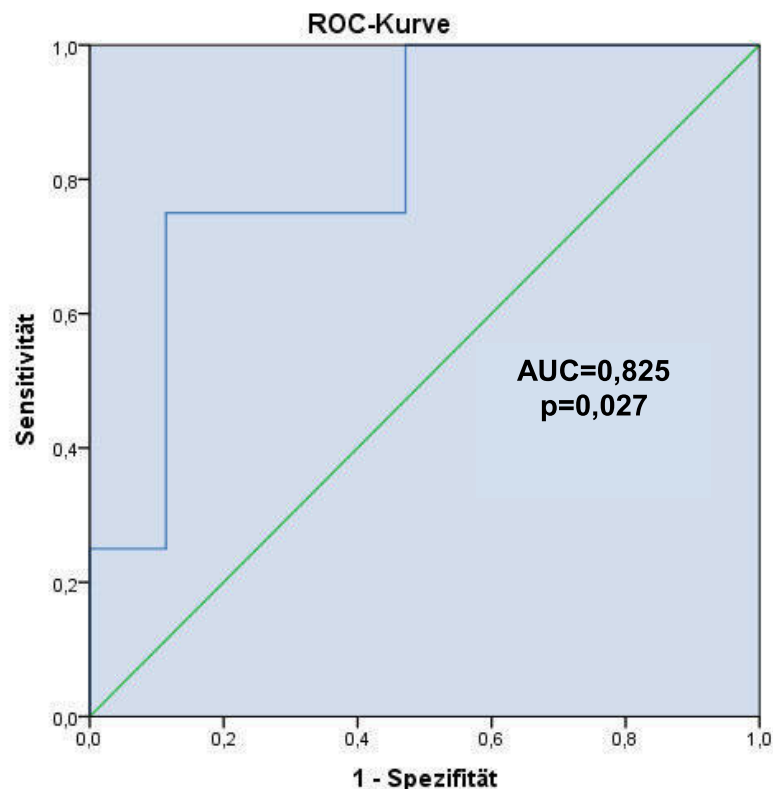
Als Cut-Off-Wert gilt nach Youlden-Index eine Thrombozytenzahl von 209 Gpt/l (Sensitivität 89%, Spezifität 53%). Es wurde ein PPV von 8% und ein NPV von 99% ermittelt.

(c) Neutrophile

Der Median der Neutrophilenzahl betrug 4,39 Gpt/l (Minimum: 0,1 Gpt/l; Maximum: 35,3 Gpt/l) bei einem Interquartilabstand von 3,0 Gpt/l. Auch hier musste wegen fehlender Werte mit einer geringeren Fallzahl gerechnet werden. Es konnten 127 Werte ermittelt werden.

Die statistische Analyse ergab eine Signifikanz von $p=0,023$. Damit konnte der Zusammenhang zwischen einer niedrigen Neutrophilenzahl und der Entstehung einer Infektion belegt werden.

Abbildung 8: ROC-Analyse für Neutrophile



Als Cut-Off-Wert für Neutrophile wurde laut Youliden-Index 2,305 Gpt/l (Sensitivität 75%, Spezifität 87%) festgelegt. Der positive Vorhersagewert betrug 17,6%, der negative Vorhersagewert 96,8%.

(d) CRP

Der Median des CRP-Werts bei Anlage belief sich auf 15,8 mg/l (Minimum: 1 mg/l; Maximum: 339,8 mg/l) bei einem Interquartilbereich von 60,9 mg/l. Aufgrund fehlender Werte konnten in die Auswertung nur 195 Fälle aufgenommen werden.

Der Man-Whitney-U-Test konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP bei Anlage und im Verlauf aufgetretenen Katheterinfektionen aufzeigen ($p=0,365$).

(e) Albumin

Auch die Albuminwerte konnten in nur 75 Fällen ermittelt werden.

Dabei zeigte sich ein Median von 33 g/l (Minimum: 13 g/l; Maximum: 43 g/l) und ein Interquartilabstand von 10 g/l.

Der Man-Whitney-U-Test ergab für die Albuminkonzentration kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,227$). Die Hypothese, dass Patienten mit geringeren Albuminwerten ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, konnte somit nicht belegt werden.

(f) Eiweiß

In 129 Fällen wurden Werte für das Gesamteiweiß gefunden. Der Median der Gesamteiweißkonzentration belief sich auf 71 g/l (Minimum: 40 g/l; Maximum: 94 g/l) bei einem Interquartilbereich von 9 g/l.

Im Man-Whitney-U-Test zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit aufgetretenen Infektionen ($p=0,641$).

5.2.5 Lumenanzahl und Infektion

Es wurden überwiegend zweilumige PICC-Katheter (105 Fälle) eingesetzt. 85-mal sind einlumige und 13-mal dreilumige Katheter verwendet worden.

Die Anzahl der Lumen scheint weder für die Entwicklung einer katheter-assoziierten Infektion ($p=0,394$) noch für eine klinische Infektion ($p=0,495$) eine Rolle zu spielen.

Bei Infektionen der Kathetereintrittsstelle hingegen bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,020$).

5.2.6 Zugangsweg und Infektion

Überwiegend erfolgte die Implantation der PICC Line in den linken Arm (156 Fälle). Nur in 47 Fällen wurde sie in den rechten Arm eingesetzt.

Alle Infektionen traten ebenfalls gehäuft bei linksseitiger PICC-Line-Anlage auf. Von 9 katheter-assoziierten Infektionen ereigneten sich 8 links und eine rechts. Sowohl die klinischen Infektionen als auch die Infektionen der Kathetereintrittsstelle verteilten sich jeweils auf 8 links und 4 rechts.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Seite des Zugangs und der Entwicklung einer Infektion konnte im Chi-Quadrat-Test weder für katheter-assoziierte ($p=0,688$) noch für klinisch vermutete ($p=0,479$) noch für Infektionen der Kathetereintrittsstelle ($p=0,479$) nachgewiesen werden.

5.2.7 Verweildauer und Infektion

Die Verweildauer betrug im Mittel 44 Tage (Minimum 0 Tage / Maximum 371 Tage).

Anders als erwartet scheint die Liegedauer im vorliegenden Fall keine Rolle bei der Entstehung von Infektionen zu spielen. Im Man-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang (katheter-assoziierte Infektion: $p=0,832$, klinische Infektion: $p=0,742$, Infektionen der Kathetereintrittsstelle: $p=0,796$) gezeigt werden.

5.3 Komplikation Thrombose

Im Beobachtungszeitraum kam es in 7 Fällen zur Ausbildung einer Thrombose. Dies entspricht einer Rate von 3,4% bei 100 PICC Implantationen oder 1,63/1.000 Kathetertagen.

5.3.1 Diagnose und Thrombose

Die Gruppeneinteilung der Diagnosen erfolgte analog zu Kapitel 5.2.1 Tabelle 6. Die meisten Thrombosen (3 Ereignisse = 9,4%) wurden bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie beobachtet. Gefolgt von jeweils zwei Thrombosen in den Gruppen 1 (3,8%) und 3 (1,8%). Die Prozentangaben gelten innerhalb der Diagnosegruppen.

Patienten mit vorwiegend gastrointestinalen Erkrankungen erlitten keine Thrombosen.

Ein Zusammenhang zwischen Diagnose und dem Auftreten von Thrombosen konnte nicht gezeigt werden ($p=0,196$).

5.3.2 Indikation und Thrombose

Zur Auswertung des Einflusses der Indikation auf die Ausbildung einer Thrombose wurde erneut die Einteilung in Tabelle 7, Kapitel 5.2.2, verwendet.

Alle 7 thrombotischen Ereignisse zeigten sich bei Patienten, die eine Chemotherapie über die PICC Line erhalten hatten (4,4%). Keiner der Patienten, die aus anderen Gründen eine PICC Line erhalten hatten, erlitt eine Thrombose.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Thrombose und der Indikation hat sich in der statistischen Analyse jedoch nicht bestätigt ($p=0,822$).

5.3.3 Zugangsweg und Thrombose

Von 203 Anlagen erfolgten 156 PICC Line Implantationen in den linken Arm und 47 in den rechten Arm.

Die Thrombosen entwickelten sich bevorzugt links (6 Ereignisse = 3,8%) und nur einmal rechts (2,1%), wobei der Unterschied jedoch nicht signifikant war ($p=1$).

5.3.4 Durchmesser und Thrombose

Von 203 PICC Lines hatte der Großteil einen Durchmesser von 5 French (193 Fälle).

9 PICC Lines waren 6 French groß und nur einmal wurde eine PICC Line mit einem Durchmesser von 3 French gelegt.

Wie erwartet, ereigneten sich die meisten Thrombosen in der Gruppe der 5 French-Katheter. Dort kam es in 5 Fällen zu einer Thrombose (2,6%).

Die 6 French-Katheter wiesen 2 thrombotische Ereignisse (22,2%) auf und im Fall des 3 French-Katheters kam es zu keiner Thrombose.

Die Größe des Durchmessers spielte statistisch keine eindeutige Rolle für das Auftreten von Thrombosen. Der p-Wert im Chi-Quadrat-Test belief sich auf 0,066.

5.3.5 Verweildauer und Thrombose

Wie bereits bei den Infektionen beschrieben, betrug die mittlere Liegezeit der PICC Line 44 ± 44 Tage. Die statistische Analyse der Parameter Verweildauer und Infektion ergab im Man-Whitney-U-Test kein signifikantes Ergebnis ($p=0,279$).

5.4 Katheterdysfunktionen

5.4.1 Dislokation

Insgesamt wurden 10 Dislokationen dokumentiert. Dies entspricht einer Rate von 4,9% pro 100 PICC-Line-Anlagen.

Davon ereigneten sich 7 (4,5%) bei einem Zugang über den linken und 3 (6,4%) bei einem Zugang über den rechten Arm.

Im vorliegenden Falle konnte der Chi-Quadrat-Test jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang nachweisen ($p=0,7$).

5.4.2 Undurchlässigkeit

In 10 Fällen wurde eine Undurchlässigkeit der PICC Line beobachtet, die dazu führte, dass keine Flüssigkeiten mehr injiziert oder aspiriert werden konnten. Dies entspricht einer Rate von 4,9% pro 100 PICC Implantationen.

Der linke Zugangsweg war davon häufiger betroffen (7 Fälle = 4,5%) als der rechte (3 Fälle = 6,4%).

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich im Chi-Quadrat-Test dafür aber nicht ($p=0,7$).

5.5 Anlagebedingte Komplikationen

5.5.1 Operateur

Die Implantationen wurden von insgesamt 12 verschiedenen Operateuren vorgenommen.

In die statistische Analyse wurden ausschließlich Ärzte einbezogen, die 10 oder mehr Anlagen durchgeführt hatten. Aus diesem Grund wurden nur fünf Operateure eingeschlossen. Diese haben zusammen 179 von 203 PICCs eingesetzt.

Alle Operateure, die weniger als 10 PICC-Line-Anlagen implantiert haben, wurden in einer eigenen Gruppe zusammengefasst. Diese beinhaltet die restlichen 24 PICC Lines, die von 7 verschiedenen Ärzten eingebracht wurden. Keine der untersuchten Komplikationen wies in der statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat-Tests ein gehäuftes Auftreten bei einem der Operateure auf.

5.5.2 Arterielle Fehlpunktionen und Hämatombildung

Die Raten der anlagebedingten Komplikationen stellten sich insgesamt als gering dar.

In 3 Fällen kam es zu einer arteriellen Fehlpunktion. Dies entspricht einer Rate von 1,5% pro 100 PICC Implantationen bzw. 0,34 / 1.000 Kathetertage.

Ein Hämatom entstand bei 4 Anlagen. Daraus ergibt sich eine Rate von 2% pro 100 Implantationen oder 0,46 / 1.000 Kathetertage.

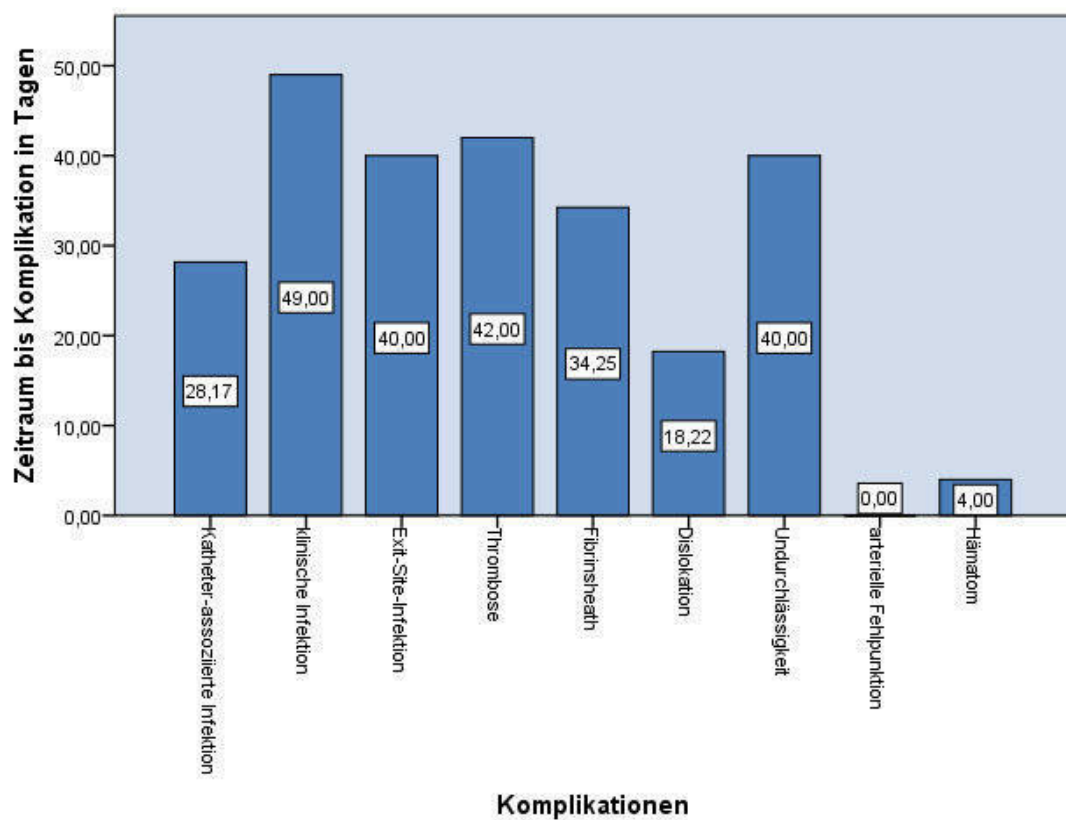
Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden keine weiteren statistischen Analysen zu diesen Komplikationen durchgeführt.

5.6 Zeiträume bis zur Komplikation

Eine Zusammenfassung des Auftretens der im vorherigen besprochenen Komplikationen gibt Abbildung 8 wieder. Die einzelnen Balken zeigen jeweils das mittlere Auftreten der einzelnen Komplikationen in Tagen an.

Da arterielle Fehlpunktionen immer während der Katheteranlage entstanden sind, ergibt sich hier ein Mittelwert von 0 Tagen.

Abbildung 9: Mittleres Auftreten der untersuchten Komplikationen



6. Diskussion

6.1 Komplikation Infektion

Die in der Literatur beschriebenen Raten für gefäßkatheter-assoziierte Infektionen variieren stark in Abhängigkeit von der Studienpopulation.

Wie Chopra et al. in einer 2012 erschienen Publikation berichteten, schwankten die Raten für katheter-assoziierte Infektionen bei Patienten mit maligner Grunderkrankung zwischen 1,8 und 7,7 pro 1.000 Kathetertage, wohingegen Patienten ohne Tumorerkrankung deutlich geringere Infektionsraten von 0,4–0,8/1.000 Kathetertage aufwiesen (Chopra et al. 2012). Dies spiegelt sich auch in einer aktuellen prospektiven Studie aus 2013 von Leroyer et al. wieder, die eine katheter-assoziierte Infektionsrate von 0,86 pro 1.000 Kathetertage angibt. Auch hier sind vorwiegend Patienten zur intravenösen Antibiotikatherapie bei Infektion mit einer PICC Line versorgt worden (Leroyer et al. 2013).

Diese großen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind multifaktoriell bedingt. Dass Krebspatienten häufiger eine katheter-assoziierte Infektion entwickeln, liegt zum einen an der Grunderkrankung selbst, zum anderen an den Nebenwirkungen onkologischer Therapien – dazu zählen die Chemotherapie-assoziierte Granulozytopenie, Hautverletzungen oder Integritätsstörungen der Mukosa und Folgen invasiver Therapiemaßnahmen (Worth et al. 2007).

Da die hier untersuchte Kohorte größtenteils aus Patienten mit onkologischer Grunderkrankung bestand (162 von 170 Patienten), bezieht sich die Literatur im Folgenden auf diese Population.

Im Vergleich mit den oben beschriebenen Werten für katheter-assoziierte Infektionen befindet sich die von uns ermittelte Rate mit 2,09/1.000 Kathetertagen im Mittelfeld der Ergebnisse. Sie liegt zwar über der von Walshe et al. 2002 beobachteten Infektionsrate von 1,8/1.000 Kathetertage, jedoch deutlich unterhalb der von Worth et al. 2009 erfassten Infektionsrate von 6,6/1.000 Kathetertagen (Walshe et al. 2002, Worth et al. 2009). Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die mittlere Liegedauer in der Untersuchung von Walshe et al. nur 30 Tage betrug, wohingegen die Patienten in unserem Fall die PICC Line für

durchschnittlich 44 Tage erhielten (Walshe et al. 2002).

Die Studie von Worth et al. beinhaltete ausschließlich Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung neutropen waren bzw. bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie in Kürze eine Neutropenie durchlaufen würden (Worth et al. 2009). Der Großteil unserer Studienpopulation hingegen wies solide Tumoren (n=102) auf und nur 60 Patienten von insgesamt 170 litten an einer hämatologischen Grunderkrankung. Somit erscheint die doch deutlich höhere Infektionsrate bei Worth et al. nachvollziehbar.

Ein weiterer Aspekt, der die Vergleichbarkeit von Infektionsraten innerhalb der aktuellen Literatur erschwert ist der, dass keine einheitlichen Definitionen für den Begriff der katheter-assoziierten Infektion verwendet werden.

Dieses Problem wurde ebenfalls von Maki et al. in einem systematischen Review von 200 prospektiven Studien über katheter-assoziierte Infektionen beschrieben (Maki et al. 2006). Darin wurden insgesamt 15 Studien zu PICC Lines und katheter-assoziierten Infektionen eingeschlossen. Nur 9 Publikationen davon verwendeten mikrobiologische Nachweise und Blutkulturen zur Identifizierung einer katheter-assoziierten Infektion. Alle anderen entsprachen lediglich den Minimalanforderungen des CDC.

Somit ist manchmal nicht ganz klar, ob die Infektionsrate ausschließlich aus echten katheter-assoziierten Infektionen bestand oder ob auch andere Infektionen, wie zum Beispiel klinisch vermutete Infektionen oder Infektionen der Insertionsstelle, mit eingerechnet wurden.

6.1.1 Diagnose und Infektion

Dass die zugrunde liegende Erkrankung ein entscheidender Faktor für die Ausbildung einer katheter-assoziierten Infektion ist, haben bereits 2011 Mollee et al. festgestellt: Maligne hämatologische Krankheitsbilder gingen mit einem höheren Risiko für katheter-assoziierte Infektionen einher (HR: 3,17; p=0,0007) als solide Tumorerkrankungen (HR: 0,29; p=0,019).

Auch wir konnten zeigen, dass besonders Patienten mit akuter myeloischer Leukämie ein erhöhtes Risiko besitzen, Katheterinfektionen zu entwickeln. Im

Vergleich zu Patienten mit soliden Tumoren lag das relative Risiko für diese Patientengruppe bei 21,9. Dieser Zusammenhang wurde 1993 schon von Raad et al. berichtet (Raad et al. 1993). Ursächlich dafür erscheint zum einen die pathogenetisch bedingte und zum anderen die therapie-induzierte Neutropenie, die dazu führt, dass diese Patienten deutlich stärker immunsupprimiert und somit stärker infektionsgefährdet sind als andere onkologische Patienten.

Aber auch innerhalb der hämatologischen Erkrankungen scheinen gerade die akuten myeloischen Leukämien einen besonderen Stellenwert in der Entstehung von katheter-assoziierten Infektionen einzunehmen. Denn im Vergleich zur Lymphomgruppe ist das relative Risiko 5,8-mal so hoch. Dies haben auch Peris et al. festgestellt (Peris et al. 2010). Damit ergibt sich innerhalb der hämatologischen Erkrankungen eine Sonderstellung der akuten myeloischen Leukämien, die in kommenden Studien separat betrachtet werden sollte.

6.1.2 Indikation und Infektion

Die Hauptindikationen für die Anlage eines PICC-Katheters stellen die Applikation von Chemotherapeutika, eine länger andauernde antibiotische Therapie und die parenterale Ernährung, die über 6 Tage hinausgeht, dar (Leroy et al. 2013). Des Weiteren wurden in der vorliegenden Arbeit PICC Lines auch bei schlechten peripheren Venen angelegt.

Damit stellt sich die Frage, ob eine dieser Indikationen das Risiko für eine katheter-assoziierte Infektion erhöht oder ob es keine Rolle spielt, für welchen Zweck die PICC Line verwendet wurde.

In der 1997 erschienen Publikation von Ng et al. wurde berichtet, dass ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer katheter-assoziierten Infektion die Nutzung der PICC Line zur parenteralen Ernährung sei (Ng et al. 1997).

Unsere Untersuchung hat allerdings, wie auch die Studie von Leroy et al. 2013, keinen Einfluss der Indikation auf die Infektionsrate ergeben. Jedoch sind nahezu alle Infektionen bei Patienten aufgetreten, die eine Chemotherapie über die PICC Line erhalten hatten. Dies scheint vermutlich dadurch bedingt zu sein,

dass diese Patientengruppe mit 158 Fällen die größte war. Im Gegensatz dazu beinhalteten die anderen Indikationsgruppen deutlich geringere Fallzahlen (Parenterale Ernährung 23 Fälle, antibiotische Therapie 18 Fälle, schlechter peripherer Venenstatus 4 Fälle), so dass die statistische Analyse keine eindeutige Vergleichbarkeit zulässt.

6.1.3 Komorbidität und Komplikationen

Adipositas führt, bedingt durch zahlreiche pathophysiologische molekulare Mechanismen, zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Calle et al. 1999, Pi-Sunyer 2002). Dabei können bestimmte Mediatoren, wie beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor α , Interleukin 6, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1, die vom Fettgewebe gebildet werden, Entzündungsreaktionen sowie eine Hyperkoagulabilität mit Thromboseneigung induzieren (Schimkus und Scholze 2009). In einem 2006 erschienen Review berichteten die Autoren Falagas und Kompoti über ein erhöhtes Infektionsrisiko von adipösen Patienten. Dabei prädisponiert vor allem ein Mangel an Leptin übergewichtige Patienten für die Entwicklung einer Infektion (Falagas und Kompoti 2006). Unsere Studie konnte kein erhöhtes Infektionsrisiko bei Patienten mit Adipositas nachweisen. Dabei muss bedacht werden, dass das Studienkollektiv überwiegend aus Patienten mit maligner Grunderkrankung bestand, die unter laufender chemotherapeutischer Behandlung standen und damit schon grundsätzlich mit einem erhöhten Infektionsrisiko behaftet waren.

Dass die Krankheit Diabetes mellitus mit einem erhöhten Infektionsrisiko assoziiert ist, konnte bereits nachgewiesen werden (Muller et al. 2005). Die Ursachen dafür sind zum Teil auf bestimmte Störungen der zellulären Immunität, Phagozytendysfunktionen durch Hyperglykämie sowie auf eine Minderdurchblutung im Gewebe zurückführen (Austenat und Semmler 2005). Von diesem Wissen ausgehend erschien es sinnvoll, diesen Parameter in die statistische Analyse aufzunehmen. Die Auswertung ergab jedoch, wie bereits in früheren Studien von Worth et al. 2009 gezeigt, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem erhöhten

Infektionsrisiko (Worth et al. 2009). Anders als Aw et al. 2012 zeigen konnten, ereigneten sich in unserer Studienpopulation bei Patienten mit Diabetes mellitus Thrombosen nicht signifikant häufiger (Aw et al. 2012).

Des Weiteren wurde angenommen, dass Patienten nach Stammzelltransplantation aufgrund der Immunsuppression ein erhöhtes Infektionsrisiko besitzen. Im Gegensatz zu einer Untersuchung von Walshe et al., die von einem erhöhten Risiko für katheter-assoziierte Infektionen nach Stammzelltransplantation berichtete, ergaben sich hier keine signifikanten Ergebnisse (Walshe et al. 2002).

6.1.4 Laborwerte bei Anlage und Infektion

Unsere Untersuchung konnte zeigen, dass niedrige Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einhergehen.

Mittels ROC-Analyse konnten verschiedene Cut-Off-Werte ermittelt werden: Leukozyten bei 6,35 Gpt/l (Sensitivität=89%, Spezifität=57%), Neutrophile bei 2,305 Gpt/l (Sensitivität=75%, Spezifität=87%) und Thrombozyten bei 209 Gpt/l (Sensitivität=89%, Spezifität=53%).

Zur besseren Einschätzung dieser Cut-Offs wurden außerdem jeweils der positive und negative prädiktive Wert bestimmt. Für Leukozyten lag der PPV bei nur 8,8%. Trotz dieses geringen Wertes zeigte sich in der berechneten Kreuztabelle, dass 8 von 9 katheter-assoziierten Infektionen darin enthalten waren. Im vorliegenden Fall zeigten somit 8 von 9 vorliegenden Infektionen einen Leukozytenwert unterhalb des oben ermittelten Grenzwertes. Der schlechte PPV wurde zum einen durch eine mäßige Spezifität von 57% sowie durch eine geringe Anzahl an katheter-assoziierten Infektionen (9 Fälle) bedingt. Der negative prädiktive Wert hingegen zeigte sich mit 99,1% als überaus zufriedenstellend. Bei einem Cut-Off von 6,35 Gpt/l für Leukozyten kann also davon ausgegangen werden, dass Patienten, die oberhalb des Grenzwerts liegen, zu 99,1% keine Infektion entwickeln werden.

Im Falle der Thrombozyten konnten ähnliche Ergebnisse festgestellt werden.

Hier belief sich der PPV auf 8% und der NPV auf 99%. Wie bereits beschrieben ergibt sich der geringe positive Vorhersagewert aufgrund der niedrigen Spezifität und der geringen Gesamtzahl an katheter-assoziierten Infektionen.

Diese Parameter könnten zukünftig dabei helfen, die Indikation für eine PICC Line zu überdenken, wenn der Patient Werte aufweist, die unterhalb der oben genannten Grenzwerte liegen. Denn schließlich birgt jede Infektion ein Mortalitätsrisiko. Wisplinghoff et al. sprechen in diesem Zusammenhang von Mortalitätsraten um die 36% für neutropene Patienten und um die 31% für nicht neutropene Patienten (Wisplinghoff et al. 2003)

Die Analyse weiterer Laborparameter hatte keine signifikanten Ergebnisse für CRP, Gesamteiweiß und Albumin erbracht.

6.1.5 Lumenanzahl und Infektion

Entgegen der aktuellen Literatur haben unsere Analysen die Anzahl der Lumina nicht als Risikofaktor für katheter-assoziierte Infektionen identifizieren können (O'Brien et al. 2013, Chopra et al. 2014). Signifikante Ergebnisse zeigten sich ausschließlich im Zusammenhang mit Infektionen der Kathetereintrittsstelle. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass mehrlumige Katheter aufgrund ihrer höheren Frenchzahl eine größere Angriffsfläche für eine bakterielle Besiedlung bieten als Katheter, die nur ein Lumen besitzen, und somit die Gefahr einer extraluminalen Kolonisation mit Entzündung der Einstichstelle erhöht ist.

6.1.6 Zugangsweg und Infektion

Die Hypothese, dass rechtsseitig eingebrachte PICC-Katheter aufgrund der vermehrten Bewegung dieses Armes bei Rechtshändern und der dadurch bedingten bakteriellen Mehrbesiedelung des Katheteransatzstücks mit mehr Infektionen verbunden sein sollen, gab Anlass zur Überprüfung dieses Zusammenhangs.

Im Gegensatz zum Ergebnis einer Untersuchung von Mollee et al., die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer rechtsseitigen PICC-Line-Anlage und einem erhöhten Risiko für katheter-assoziierten Infektionen

(HR 1,6; $p=0,027$) erbrachte, konnte dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden (Mollee et al. 2011).

Die doch deutlich abweichende Gruppengröße zwischen rechts- und linksseitiger Katheteranlage könnte ein möglicher Grund für dieses Ergebnis sein. Jedoch konnte auch in einer anderen Studie nicht nachgewiesen werden, dass der Zugangsweg als Risikofaktor für die Entstehung einer Infektion eine Rolle spielt (Worth et al. 2009).

6.1.7 Verweildauer und Infektion

Die Liegezeit für zentrale Venenkatheter ist begrenzt. Immer wieder belegten wissenschaftliche Studien, dass das Risiko einer katheter-assoziierten Infektion steigt, je länger ein Gefäßkatheter einliegt (Maki et al. 1997, Raad et al. 1997, Collin 1999). Aus diesem Grund empfehlen die aktuellen Leitlinien, den Katheter sofort zu entfernen, sobald er nicht mehr benötigt wird (O'Grady et al. 2011).

Auch bei PICC-Kathetern muss von einem erhöhten Infektionsrisiko in Abhängigkeit von der Liegedauer ausgegangen werden. Sengupta et al. bestätigten diese Vermutung 2010 in einer Studie an Neugeborenen (Sengupta et al. 2010).

Unsere Analyse der Verweildauer konnte diese Beobachtungen jedoch nicht unterstreichen. Ein signifikanter Zusammenhang lag nicht vor.

6.2 Komplikation Thrombose

Immer wieder werden PICC-Katheter in der Literatur mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung von Thrombosen assoziiert (Catalano et al. 2011). Eine randomisierte Studie von Periard et al. verglich PICC Lines und Venenverweilkanülen hinsichtlich der Entstehung von thrombotischen Ereignissen und konnte zeigen, dass PICC-Katheter signifikant mehr tiefe Venenthrombosen verursachen als periphere Venenverweilkanülen (relatives Risiko 6,6; $p=0,03$) (Periard et al. 2008).

Die Angaben zu Thromboseraten schwanken in der Literatur. Die

Übersichtsarbeit von Chopra et al. erfasste Raten zwischen 0,3% und 28,3% (Chopra et al. 2012).

Allerdings gestaltet sich ein Vergleich zwischen den einzelnen Studien oft schwierig, da sowohl die Diagnosekriterien für eine Thrombose variieren, als auch die Berechnungen der Inzidenzen unterschiedlich erfolgen.

Die hier ermittelte Thromboserate belief sich auf 3,5% pro 100 PICC Line Anlagen bzw. 1,63 pro 1.000 Kathetertage.

Eine von Ong et al. durchgeführte retrospektive Analyse zeigte eine ähnliche Thromboserate von 2,6%. Dabei wurde die Diagnose ebenfalls Dopplersonographisch gestellt und auch die Patientenkohorte gestaltete sich ähnlich. Sie bestand gleichfalls aus überwiegend onkologischen Patienten, die eine PICC Line zur Applikation von Chemotherapeutika erhalten hatten (Ong et al. 2006).

Auch Aw et al. ermittelten in ihrer 2012 erschienenen Untersuchung an Krebspatienten eine ähnliche Thromboserate von 5,6% (Aw et al. 2012).

6.2.1 Diagnose und Thrombose

In einer kürzlich erschienenen Auswertung konnte eine maligne Grunderkrankung als Prädiktor für die Entstehung einer Thrombose identifiziert werden (Woller et al. 2011).

Der Einfluss der Diagnose zeigte auch im vorliegenden Fall eine Präferenz für onkologische Patienten. Alle Thrombosen ereigneten sich in dieser Studienpopulation.

Auffällig war außerdem, dass wiederum am häufigsten die Gruppen mit hämatologischen Erkrankungen betroffen waren (5 von insgesamt 7 Fällen) - dabei führend die akute myeloische Leukämie (3 von 5 Fällen).

Patienten der Gruppe „Sonstige“ (gastrointestinale, kardiale Erkrankungen) erlitten keine Thrombosen.

Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Ursächlich dafür könnte die ungleiche Gruppengröße gewesen sein. Die Gruppe „Sonstige“ bestand nur aus 8 Fällen.

6.2.2 Indikation und Thrombose

Alle Thrombosen traten bei Patienten auf, die eine Chemotherapie über die PICC Line appliziert bekamen. Da diese Kohorte mit Abstand die größte war (158 Fälle versus 45 Fälle in den restlichen drei Gruppen), gelang kein Nachweis signifikanter Unterschiede zu den anderen Gruppen.

Ong et. al. hingegen konnten die Effekte toxischer Substanzen, die zur Chemotherapie verabreicht wurden, mit einer erhöhten Thromboseneigung in Verbindung bringen (Ong et al. 2006).

6.2.3 Zugangsweg und Thrombose

Bei der Implantation der PICC-Katheter wurde die nicht-dominante Seite bevorzugt. Damit erfolgten 156 Anlagen in den linken und 47 in den rechten Arm.

Die Idee, dass möglicherweise aufgrund der anatomischen Verhältnisse (längerer intraluminaler Weg bis in die Vena cava superior) ein erhöhtes Risiko bei von links einliegenden Kathetern bestehe, hat sich jedoch nicht bestätigt. Auch die Studie von Sperry et. al. konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Seite des Zugangs und der Ausbildung einer Thrombose zeigen (Sperry et al. 2012).

6.2.4 Durchmesser und Thrombose

Anders als in der Literatur beschrieben konnte im vorliegenden Fall kein erhöhtes Risiko für Thrombosen bei größerem Durchmesser der PICC Line festgestellt werden (Evans et al. 2010, Grove und Pevec 2000).

6.2.5 Verweildauer und Thrombose

Die Vermutung, dass ein thrombotisches Ereignis häufiger eintritt, je länger die PICC Line liegt, konnte in der hier zugrunde liegenden statistischen Analyse nicht bestätigt werden. Im Gegensatz hierzu konnten Lobo et al. zeigen, dass eine PICC-Liegedauer über 10 Tagen mit einem erhöhten Risiko für tiefe

Venenthrombosen assoziiert ist (Lobo et al. 2009). Andere Untersuchungen belegten außerdem, dass sich Thrombosen bei PICC-Kathetern früher im Vergleich zu anderen zentralen Venenzugängen ereignen (Cortelezzia et al. 2003, Ong et al. 2006, Revel-Vilk et al. 2010, Bonizzoli et al. 2011).

6.3 Katheterdysfunktionen

Katheterdysfunktionen, wie Dislokation, Katheterbrüche, Undurchlässigkeit und Undichtigkeit, werden oft mit PICC Lines in Verbindung gebracht. Nach Pikwer et al. entstehen diese Komplikationen signifikant häufiger bei PICC-Kathetern als bei zentralen Venenkathetern (78 vs. 14 / 10.000 Kathetertage; $p=0,04$) (Pikwer et al. 2012).

Nachfolgend werden die beiden Fehlfunktionen Dislokation und Undurchlässigkeit diskutiert.

6.3.1 Dislokation

Die Rate der Dislokation lag mit 4,9% relativ niedrig. Die von Pikwer et al. ermittelte Rate von 9,3% liegt deutlich über diesem Ergebnis und laut Aussage dieser Studie auch deutlich über der Rate von herkömmlichen zentralen Venenkathetern (9,3% bei PICCs vs. 3,4% bei ZVKs; $p=0,0007$) (Pikwer et al. 2012). Insgesamt sollen PICC-Katheter mit einem fast 6 Mal so hohen Risiko für Dislokationen behaftet sein wie Zentralvenenkatheter (Duerksen et al. 1999). Auch hier wurde vermutet, dass PICC Lines, die in den linken Arm implantiert wurden, aufgrund des längeren intraluminalen Katheterverlaufs zur Dislokation prädisponiert sind. Diese Annahme bestätigte sich zwar in absoluten Zahlen, da sich der Großteil der Dislokationen bei von links einliegenden Kathetern ereignete (7 Fälle vs. 3 Fälle), der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Patientengruppe, die die PICC Line links erhielt, war deutlich größer (156 vs. 47). Somit scheint es nicht verwunderlich, dass die Rate an Dislokationen dort höher war.

6.3.2 Undurchlässigkeit

Für das Phänomen der Undurchlässigkeit bei PICC-Kathetern werden im Grunde zwei Entstehungsmechanismen verantwortlich gemacht: Zum einen kann es zur Ausbildung von Fibrinablagerungen im und um das Katheterlumen herum kommen und zum anderen können winzige Blutkoagel das Katheterlumen verlegen (Vanek 2002).

Die Raten für Undurchlässigkeit belaufen sich auf 2%-18% laut Literaturangaben (Turcotte et al. 2006). In diesem Bereich liegt auch die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Rate von 4,9%. Eine aktuelle Studie von Leroyer et al. berichtet sogar von 20,5%, allerdings lösten sich in mehr als der Hälfte dieser Fälle die Obstruktionen durch Maßnahmen wie beispielsweise Spülen mit Kochsalzlösung wieder (Leroyer et al. 2013).

Hier bestand erneut die Annahme, dass mehr Undurchlässigkeiten bei einem Zugang über den linken Arm aufträten, was sich in absoluten Zahlen bestätigte. Dabei wird wiederum davon ausgegangen, dass dies nicht auf den längeren Gefäßverlauf des Katheters zurückzuführen ist, sondern eher auf die unterschiedliche Gruppengröße, da keine statistische Signifikanz der Unterschiede bestand.

6.4 Anlagebedingte Komplikationen / Operateur

Zu den anlagebedingten Komplikationen zählen beispielsweise Fehlfunktionen oder die Ausbildung eines Hämatoms. Sie sind abhängig von den Fähigkeiten und der Erfahrung des Operateurs.

In mehreren Studien wurde bereits berichtet, dass mit steigendem Grad an Erfahrung eines Operateurs das Risiko für Komplikationen sinkt (Sznajder et al. 1986, Fares et al. 1986). Sznajder et al. ermittelten in ihrer 1986 erschienen Publikation, dass ein Arzt, der mehr als 50 Katheterinsertionen (bezogen auf zentrale Venenkatheter) durchgeführt hat, nur halb so viele mechanische Komplikationen bedingt wie ein Arzt, der weniger Implantationen absolviert hat (Sznajder et al. 1986).

Bei der Auswertung der Daten wurde in der vorliegenden Arbeit darauf

geachtet, dass die zuständigen Implanteure wenigstens 10 PICC Lines eingesetzt hatten.

Die Analyse des Outcomes in Abhängigkeit vom Operateur ergab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang. Damit bestätigte sich das Ergebnis von Fong et al., die ebenfalls keinen Unterschied feststellen konnten (Fong et al. 2001).

7 Schlussfolgerungen

Wie gezeigt werden konnte, sind PICC-Katheter in Abhängigkeit von der Diagnose mit unterschiedlich hohem Risiko für die Entstehung einer Infektion vergesellschaftet. Bei Anlage einer PICC Line muss dem behandelnden Arzt somit bekannt sein, dass onkologische Patienten grundsätzlich ein höheres Infektionsrisiko aufweisen, als Patienten, die keine maligne Grunderkrankung haben.

Außerdem stellte sich heraus, dass Hochrisikopatienten, allen voran die Gruppe derer mit akuten myeloischen Leukämien, wie die vorliegende Arbeit zeigt, besonders gefährdet gegenüber Infektionen sind. Dieses Ergebnis sollte zukünftig noch genauer betrachtet werden. Hierfür bedarf es weiterer prospektiver Studien, die sich vornehmlich mit dieser Subgruppe beschäftigen, um validere Daten zu erhalten.

Trotzdem bieten PICC-Katheter auch einige Vorteile. Allen voran, vor allem aus Patientenperspektive, die Lebensqualität: Für die Anlage einer PICC Line bedarf es keiner chirurgischen Intervention und die Explantation gestaltet sich einfach und risikoarm (Johansson et al. 2013, Periard et al. 2008). Gerade onkologische Patienten, die häufig über Monate oder Jahre andauernde, intensive Therapien erhalten, profitieren von diesen Annehmlichkeiten.

Daher sollte im Vorfeld die Indikation zur PICC Line Anlage für jeden Patienten individuell und unter Berücksichtigung der aktuellen klinischen Symptomatik gestellt werden. Gerade im Bereich der Hämatologie und Onkologie sollte dies mit besonderer Sorgfalt erfolgen und ein Vergleich mit anderen zentralen Venenkathetersystemen angestellt werden, um eine optimale Therapie gewährleisten zu können.

Die aktuellen Leitlinien zum Management katheter-assoziierten Infektionen sind bezüglich ihrer Empfehlungen zu PICC Lines noch relativ zurückhaltend.

Die vorliegende Arbeit unternahm erstmalig den Versuch, anhand von objektivierbaren Laborparametern eine Entscheidungshilfe für eine PICC Line Anlage im klinischen Alltag zu geben. Zur Untermauerung dieser Ergebnisse und damit zur Gestaltung evidenzbasierter Leitlinien für den Umgang mit PICC-Kathetern besteht noch weiterer Forschungsbedarf.

Insgesamt betrachtet ist die Aussagekraft einer retrospektiven Arbeit beschränkt. Alle signifikanten Ergebnisse sollten daher eher als Hypothesen betrachtet werden, da nicht eindeutig bewiesen werden kann, dass das Ergebnis nicht durch einen Störfaktor bedingt wurde. Zudem kann die Dokumentation der Patientenakten lückenhaft gewesen sein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass PICC Lines, die vorwiegend bei einer onkologischen Kohorte implantiert wurden, akzeptable Komplikationsraten besitzen. Insgesamt beliefen sich die Infektionsrate auf 5,82/1.000 Kathetertage, sowie die Thromboserate auf 1,63/1.000 Kathetertage. Außerdem zeigten sich folgende Raten je 100 Implantationen: Fibrin Sheath 1,97; Undurchlässigkeit 4,93; Dislokation 4,93; Hämatombildung 1,48; arterielle Fehlpunktion 1,97.

Zur Überprüfung der in dieser Arbeit als signifikant eruierten Ergebnisse sollten sich weitere prospektive Studien anschließen.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Austenat E, Semmler S. 2005. Diabetes mellitus. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 16 Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2333.
- Aw A, Carrier M, Kocerginski J, McDiarmid S, Tay J. 2012. Incidence and predictive factors of symptomatic thrombosis related to peripherally inserted central catheters in chemotherapy patients. *Thromb Res*, 130 (3):323-326.
- Bach IA, Borneff M. 1996. [Infections from intravascular catheterization]. *Anaesthesist*, 45 (11):1111-1126.
- Baskett P, Dow A, Nolan J, Maull K. 1995. *Invasive Techniken in der Anästhesie und Notfallmedizin*. 1 Aufl. Berlin: Ullstein Mosby.
- Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V, Martini G, Di Valvasone S, Peris A. 2011. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med*, 37 (2):284-289.
- Bottino J, McCredie KB, Groschel DH, Lawson M. 1979. Long-term intravenous therapy with peripherally inserted silicone elastomer central venous catheters in patients with malignant diseases. *Cancer*, 43 (5):1937-1943.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. 1999. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 341 (15):1097-1105.
- Catalano O, de Lutio di Castelguidone E, Sandomenico C, Petrillo M, Aprea P, Granata V, D'Errico AG. 2011. Central venous device-related thrombosis as imaged with MDCT in oncologic patients: prevalence and findings. *Acta Radiol*, 52 (2):148-154.
- Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S. 2012. Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Am J Med*, 125 (8):733-741.
- Chopra V, Ratz D, Kuhn L, Lopus T, Chenoweth C, Krein S. 2014. Peripherally Inserted Central Catheter-Associated Bloodstream Infections: Prevalence, Patterns and Predictors. *Am J Med*.
- Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. 2013. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 382 (9889):311-325.
- Collin GR. 1999. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter: a continuous quality improvement project. *Chest*, 115 (6):1632-1640.
- Cortelezzia A, Fracchiolla NS, Maisonneuve P, Moia M, Luchesini C, Ranzi ML, Monni P, Pasquini MC, Lambertenghi-Deliliers G. 2003. Central venous catheter-related complications in patients with hematological malignancies: a retrospective analysis of risk factors and prophylactic measures. *Leuk Lymphoma*, 44 (9):1495-1501.
- Dreesen M, Foulon V, Spriet I, Goossens GA, Hiele M, De Pourcq L, Willems L. 2012. Epidemiology of catheter-related infections in adult patients receiving home parenteral nutrition: A systematic review. *Clin Nutr*.
- Duerksen DR, Papineau N, Siemens J, Yaffe C. 1999. Peripherally inserted central catheters for parenteral nutrition: a comparison with centrally inserted catheters. *JPEN J Parenter Enter Nutr*, 23 (2):85-89.
- Evans RS, Sharp JH, Linford LH, Lloyd JF, Tripp JS, Jones JP, Woller SC, Stevens SM, Elliott CG, Weaver LK. 2010. Risk of symptomatic DVT associated with peripherally inserted central catheters. *Chest*, 138 (4):803-810.
- Falagas ME, Kompoti M. 2006. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*, 6 (7):438-446.
- Fares LG, 2nd, Block PH, Feldman SD. 1986. Improved house staff results with subclavian cannulation. *Am Surg*, 52 (2):108-111.
- Fong NI, Holtzman SR, Bettmann MA, Bettis SJ. 2001. Peripherally inserted central catheters: outcome as a function of the operator. *J Vasc Interv Radiol*, 12 (6):723-729.
- Gastmeier P. 2007. Infektionen durch intravasale Katheter. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T, Hrsg. *Intensivmedizin*. 2 Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 749-756.
- Grove JR, Pevec WC. 2000. Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol*, 11 (7):837-840.
- Hans M, Gebauer B. 2011. 02.08.2013. Pflegeleitfaden PICC line http://radiologie.charite.de/pflegeleitfaden/leitfaden_picc_pflege.pdf.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. 2008. CDC/NHSN surveillance definition of health care-

-
- associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 36 (5):309-332.
- Jaimovich DG, Rose WW. 1990. In vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs via a double-lumen peripheral catheter. *Crit Care Med*, 18 (10):1164-1166.
- Johansson E, Hammarskjöld F, Lundberg D, Arnlinde MH. 2013. Advantages and disadvantages of peripherally inserted central venous catheters (PICC) compared to other central venous lines: a systematic review of the literature. *Acta Oncol*, 52 (5):886-892.
- Leroyer C, Lasheras A, Marie V, Le Bras Y, Carteret T, Dupon M, Rogues AM. 2013. Prospective follow-up of complications related to peripherally inserted central catheters. *Med Mal Infect*.
- Leung J, Duffy M, Finckh A. 2006. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. *Ann Emerg Med*, 48 (5):540-547.
- Lobo BL, Vaidean G, Broyles J, Reaves AB, Shorr RI. 2009. Risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with peripherally inserted central catheters. *J Hosp Med*, 4 (7):417-422.
- Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. 2006. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*, 81 (9):1159-1171.
- Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. 1997. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 127 (4):257-266.
- McGee DC, Gould MK. 2003. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*, 348 (12):1123-1133.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad, II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. 2009. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 49 (1):1-45.
- Merrell SW, Peatross BG, Grossman MD, Sullivan JJ, Harker WG. 1994. Peripherally inserted central venous catheters. Low-risk alternatives for ongoing venous access. *West J Med*, 160 (1):25-30.
- Mollee P, Jones M, Stackelroth J, van Kuilenburg R, Joubert W, Faoagali J, Looke D, Harper J, Clements A. 2011. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect*, 78 (1):26-30.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE. 2005. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis*, 41 (3):281-288.
- Nagel SN, Teichgraber UK, Kausche S, Lehmann A. 2012. Satisfaction and quality of life: a survey-based assessment in patients with a totally implantable venous port system. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 21 (2):197-204.
- Neusser S, Bitzer EM, Mieth I, Krauth C. 2012. Medizinische Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Minocyclin/Rifampicin-beschichteten zentralvenösen Kathetern zur Prävention von Blutbahninfektionen bei Patienten in intensivmedizinischer Betreuung Berlin: DIMDI
- Ng PK, Ault MJ, Ellrodt AG, Maldonado L. 1997. Peripherally inserted central catheters in general medicine. *Mayo Clin Proc*, 72 (3):225-233.
- O'Brien J, Paquet F, Lindsay R, Valenti D. 2013. Insertion of PICCs with minimum number of lumens reduces complications and costs. *J Am Coll Radiol*, 10 (11):864-868.
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad, II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S, Healthcare Infection Control Practices Advisory C. 2011. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*, 52 (9):e162-193.
- Ong B, Gibbs H, Catchpole I, Hetherington R, Harper J. 2006. Peripherally inserted central catheters and upper extremity deep vein thrombosis. *Australas Radiol*, 50 (5):451-454.
- Periard D, Monney P, Waeber G, Zurkinden C, Mazzolai L, Hayoz D, Döenz F, Zanetti G, Wasserfallen JB, Denys A. 2008. Randomized controlled trial of peripherally inserted central catheters vs. peripheral catheters for middle duration in-hospital intravenous therapy. *J Thromb Haemost*, 6 (8):1281-1288.
- Peris A, Zagli G, Bonizzoli M, Cianchi G, Ciapetti M, Spina R, Anichini V, Lapi F, Batacchi S.
-

-
2010. Implantation of 3951 long-term central venous catheters: performances, risk analysis, and patient comfort after ultrasound-guidance introduction. *Anesth Analg*, 111 (5):1194-1201.
- Pi-Sunyer FX. 2002. The medical risks of obesity. *Obes Surg*, 12 Suppl 1:6S-11S.
- Pikwer A, Akeson J, Lindgren S. 2012. Complications associated with peripheral or central routes for central venous cannulation. *Anaesthesia*, 67 (1):65-71.
- Raad I, Davis S, Becker M, Hohn D, Houston D, Umphrey J, Bodey GP. 1993. Low infection rate and long durability of nontunneled silastic catheters. A safe and cost-effective alternative for long-term venous access. *Arch Intern Med*, 153 (15):1791-1796.
- Raad I, Darouiche R, Dupuis J, Abi-Said D, Gabrielli A, Hachem R, Wall M, Harris R, Jones J, Buzaid A, Robertson C, Shenaq S, Curling P, Burke T, Ericsson C. 1997. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med*, 127 (4):267-274.
- Revel-Vilk S, Yacobovich J, Tamary H, Goldstein G, Nemet S, Weintraub M, Paltiel O, Kenet G. 2010. Risk factors for central venous catheter thrombotic complications in children and adolescents with cancer. *Cancer*, 116 (17):4197-4205.
- Reyes G, Mander GS, Husayni TS, Sulayman RF, Jaimovich DG. 1999. In-vivo evaluation of simultaneous administration of incompatible drugs in a central venous catheter with a decreased port to port distance. *Crit Care*, 3 (1):51-53.
- RKI. 2002. Prävention Gefäßkatheterassoziierter Infektionen Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 45 (11):907-924.
- Rogers P, Roberts A, Schloesser P, Wong W. 2004. Interventionelle Radiologie Die 100 Top-Interventionen. 1 Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Ryder MA. 1995. Peripheral access options. *Surg Oncol Clin N Am*, 4 (3):395-427.
- Safdar N, Maki DG. 2005. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest*, 128 (2):489-495.
- Schimkus J, Scholze J. 2009. Adipositas. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 17 Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 580.
- Seldinger SI. 1953. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*, 39 (5):368-376.
- Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Perl TM, Milstone AM. 2010. Catheter duration and risk of CLA-BSI in neonates with PICCs. *Pediatrics*, 125 (4):648-653.
- Sperry BW, Roskos M, Oskoui R. 2012. The effect of laterality on venous thromboembolism formation after peripherally inserted central catheter placement. *J Vasc Access*, 13 (1):91-95.
- Striebel HW. 2009. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin für Studium und Ausbildung. 7 Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Suojanen JN, Brophy DP, Nasser I. 2000. Thrombus on indwelling central venous catheters: the histopathology of "Fibrin sheaths". *Cardiovasc Intervent Radiol*, 23 (3):194-197.
- Szibor-Kriesen U, Rucker G, Vagts DA. 2008. [Central venous cannulation--the important things, you should know!]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 43 (10):654-663.
- Sznajder JI, Zveibil FR, Bitterman H, Weiner P, Bursztein S. 1986. Central vein catheterization. Failure and complication rates by three percutaneous approaches. *Arch Intern Med*, 146 (2):259-261.
- Teichgräber UK 2012. 02.08.2013. Ports und andere langzeitigen Katheter http://www.klinikum-fuerth.de/fileadmin/4_Fuer_Downloads/F_W/Ports_und_andere_langfristigen_Katheter_-_Teichgraeber_2.pdf.
- Teichgräber UK, Pfitzmann R, Hofmann HA. 2011. Central venous port systems as an integral part of chemotherapy. *Dtsch Arztebl Int*, 108 (9):147-153; quiz 154.
- Teichgräber UK, Gebauer B, Benter T, Wagner J. 2004. [Long-term central venous lines and their complications]. *Rofo*, 176 (7):944-952.
- Turcotte S, Dube S, Beauchamp G. 2006. Peripherally inserted central venous catheters are not superior to central venous catheters in the acute care of surgical patients on the ward. *World J Surg*, 30 (8):1605-1619.
- Uhrig M, Fischer F 2012. 02.08.2013. Leitlinien und Pflegediagnosen, Portkatheter <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia-p/leitlinien/portkatheter>.
- Vanek VW. 2002. The ins and outs of venous access: part II. *Nutr Clin Pract*, 17 (3):142-155.
- Walshe LJ, Malak SF, Eagan J, Sepkowitz KA. 2002. Complication rates among cancer patients
-

-
- with peripherally inserted central catheters. *J Clin Oncol*, 20 (15):3276-3281.
- Wilhelm W, Larsen R, Parrger H, Ziegeler S, Mertzluft F. 2011. Monitoring und Katheter. In: Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmerich J, Hrsg. *Klinikmanual Intensivmedizin*. Berlin: Springer-Verlag, 27.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. 2003. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*, 36 (9):1103-1110.
- Woller SC, Stevens SM, Jones JP, Lloyd JF, Evans RS, Aston VT, Elliott CG. 2011. Derivation and validation of a simple model to identify venous thromboembolism risk in medical patients. *Am J Med*, 124 (10):947-954 e942.
- Worth LJ, Seymour JF, Slavin MA. 2009. Infective and thrombotic complications of central venous catheters in patients with hematological malignancy: prospective evaluation of nontunneled devices. *Support Care Cancer*, 17 (7):811-818.
- Worth LJ, Slavin MA, Brown GV, Black J. 2007. Catheter-related bloodstream infections in hematology: time for standardized surveillance? *Cancer*, 109 (7):1215-1226.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Venenverweilkanüle der Firma BBraun Melsungen in den Größen 18 Gauge (grün), 20 Gauge (rosa) und 22 Gauge (blau)	5
Abbildung 2: Dreilumiger ZVK der Firma BBraun Melsungen	7
Abbildung 3: Links: Portsystem mit konnektiertem Katheter Rechts: Größenvergleich unterschiedlicher Portsysteme; das Modell links im Bild eignet sich aufgrund seiner geringen Größe beispielsweise zur Implantation in den Unterarm	9
Abbildung 4: Einlumiger PICC-Katheter der Firma COOK	11
Abbildung 5: Überweisende Kliniken	17
Abbildung 5: ROC-Analyse für Leukozyten	32
Abbildung 6: ROC-Analyse für Thrombozyten	33
Abbildung 7: ROC-Analyse für Neutrophile	34
Abbildung 8: Mittleres Auftreten der untersuchten Komplikationen	41

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenmerkmale	18
Tabelle 2: PICC-Merkmale	20
Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte und Bezugsgrößen	21
Tabelle 4: Risikofaktoren	24
Tabelle 5: Inzidenzenberechnung der verschiedenen Komplikationen	27
Tabelle 6: Gruppeneinteilung nach Diagnose	29
Tabelle 7: Gruppeneinteilung nach Indikationen	30

11 Anhang

11.1 Lebenslauf

10.03.1984 in Lichtenfels
ledig, keine Kinder

Berufsausbildung und beruflicher Werdegang

01.10.2009 – heute	Studentin der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
01.10.2011 – 30.09.2014	Tutorin im Skillslab des Universitätsklinikums Jena
01.06.2008 – 15.09.2009	Logopädin am Klinikum Staffelstein
01.10.2007 – 31.05.2008	Logopädin an der Asklepios Klinik in Schaufling
2004 – 2007	Berufsfachschule Medau für Logopädie, Coburg im September 2007 Staatsexamen zur Logopädin

Schulbildung

1994 – 2003	Meranier Gymnasium Lichtenfels, Abschluss Abitur
1990 – 1994	Grundschule an der Kronacher Straße, Lichtenfels

Praktika

01.03. – 31.03.14	Universitätsklinikum Ružinov, Bratislava, Slowakei, Klinik für plastische Chirurgie
26.08. – 25.09.13	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin , Palliativstation
06.08. - 05.09.12	Medcenter Bayreuth, MVZ für Unfallchirurgie und Orthopädie
13.02. - 12.03.12	Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin 1, Kardiologie
05.03. – 30.03.07	Klinikum Staffelstein, Abteilung für Logopädie
03.07. – 27.07.06	Spachtherapeutisches Beratungs- und Behandlungszentrum Coburg

11 Anhang

21.03. – 25.03.05	Praxis Dr. Bodlaj HNO, Lichtenfels
07.03. – 18.03.05	Franziskuskindergarten Lichtenfels
09.08. – 20.08.99	Helmut-G.-Walther-Klinikum Lichtenfels
25.05. – 28.05.99	Helmut-G.-Walther-Klinikum Lichtenfels

Jena, 13.10.2014

11.2 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber, Direktor des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie II, für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung.

Bei Frau Dr. med. Chie Hee Cho möchte ich mich für die unmittelbare Betreuung bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Nagel, der mich ebenfalls sehr engagiert betreut hat und mir zu jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Stefan Hagel für seine Hilfe bei allen Fragen zum Thema Infektionen und Katheter sowie bei Herrn Dr. rer. nat. Thomas Lehmann für seine freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

11.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Frau Dr. med. Chie Hee Cho,
Herr Dr. med. Sebastian Nagel,
Herr Dr. med. Stefan Hagel,
Herr Dr. rer. nat. Thomas Lehmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 13.10.2014